

Zur Diagnose der Lithiumvergiftung

von
Petra Sönning
aus
Berlin

1971

1972 # 43

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Zur Diagnose der Lithiumvergiftung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Petra Sönning

aus

Berlin

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr.G.Koch
Referent: Prof. Dr.Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr.Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 11. 1971

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	7
II. <u>Vorkommen und Eigenschaften des Lithiums</u>	10
1) Vorkommen in der Natur	10
2) Stellung im Periodensystem	11
III. <u>Aktionen des Lithiums</u>	12
1) morphogenetische Wirkung	12
2) elektro-physiologische Wirkung	13
3) metabolische Wirkung	14
4) Wirkung auf den arteriellen Blutdruck (Tierexperiment)	16
IV. <u>Lithium im Organismus</u>	17
1) Aufnahme	17
2) Verteilung	17
3) Ausscheidung	18
4) Lithium-Gehalt der Organe und Körperflüssigkeiten (Normalwerte)	20
V. <u>Anwendungsgebiete des Lithiums</u>	23
1) Lithium-Salze als Therapeutika in der Psychiatrie	23
a) Allgemeines	23
b) angewandte Lithium-Salze	23
c) Handelsformen und Dosierung	24
d) Serum-Lithium-Werte	25

e) Therapeutische Wirkung bei Manien	26
aa) Übersicht über die therapeutischen Erfolge unter der Maniebehandlung	28
f) Therapeutische Wirkung bei Depressionen	30
g) Prophylaktische Wirkung gegen manisch-depressive Rückfälle	30
h) Wirkung bei anderen geistigen Erkrankungen	31
i) therapeutische Wirkung auf das prämenstruelle Syndrom	32
k) Kontraindikationen für eine Lithium-Therapie	33
aa) Auf Grund zusätzlicher Krankheiten	33
bb) Auf Grund einer Schwangerschaft	33
l) Nebenwirkungen der Lithium-Salze	34
aa) leichte körperliche Begleiterscheinungen	34
bb) Struma	35
cc) Sternalpunktat	35
dd) Blutbild	35
ee) Hautveränderungen	36
ff) Glukosestoffwechsel	36
m) Chlorpromazinwirkung	37
n) Theorien zum Wirkungsmechanismus	38
o) Kasuistik	39
2) andere therapeutische Anwendungsgebiete	42
3) Lithium als Algicid	43

VI.	<u>Lithiumvergiftungen</u>	44
1)	Wege für das Zustandekommen einer Lithium-Intoxikation	44
2)	Intoxikationen unter der Therapie der Manien	44
a)	Unterschiedliche toxische Wirkung des Li_2CO_3 auf die einzelnen Geschlechter (Tierexperiment)	44
b)	Initialsymptome	45
c)	Toxische Manifestation	45
d)	Pathologische Untersuchungsergebnisse	49
aa)	ZNS	49
bb)	Nieren	49
cc)	Herz und Kreislauf	49
dd)	Allgemeinzustand	50
ee)	EKG	50
ff)	EEG	51
gg)	Blut	53
e)	Intoxikationsprophylaxe	54
f)	Therapie einer Intoxikation	55
g)	Kasuistik	56
h)	Toxische Wirkung von Li_2CO_3 bei einer Schwangeren und dem Neugeborenen	70
3)	Andere Lithiumvergiftungen	72
a)	Lithium-Chlorid	72
aa)	Allgemeines	72
bb)	Experimentelle Untersuchungen zur Giftigkeit von Lithium-Salzen als Kochsalzersatz am Menschen	72

cc) Tierversuche (Ratten)	77
dd) Kasuistik	78
b) Lithiumfluorid	94
c) Lithiumhydrid	96
cc) Allgemeines	96
bb) Sicherheitsmaßnahmen	96
cc) Schädigende Wirkungsweise	96
dd) Experimentelle Versuche zur Giftigkeit von Lithium- hydrid (Tierversuche)	97
ee) Kasuistik	98
d) Lithium-Carbonat (Krebsbe- kämpfung)	102
4) Schädigungen durch Irradiation (experimentelle Krebserzeugung an Schweinen)	104
VII. <u>Diskussion und Zusammenfassung</u>	105
VIII. <u>Literaturverzeichnis</u>	110

I. Einleitung

Durch den Bericht des Australiers J.F. CADE im Medical Journal of Australia (1949) richtete sich das Interesse der medizinischen Fachwelt auf ein bis dahin in Therapie und Pharmakologie wenig beachtetes Metall: das Lithium.

CADE's Untersuchungen zur Verwendung des Lithiums in der Psychiatrie gaben den Anstoß zu zahlreichen Arbeiten über den Nutzen von Lithiumsalzen bei der Behandlung manisch-depressiver Psychosen. Besonders der Däne SCHOU hat umfangreiche Arbeiten veröffentlicht, die von therapeutischen Erfolgen, aber auch von schweren Vergiftungserscheinungen mit teilweise tödlichem Ausgang berichten. Neben SCHOU bemühten sich viele Forscher, vor allem in den skandinavischen Ländern, in Amerika und Australien, das Rätsel um den Wirkungsmechanismus des Lithiumions zu lösen.

Im Jahre 1817 wurde das Lithium von ARFVEDSON entdeckt, 1818 von DAVY in seiner metallischen Form dargestellt, und auf Grund seines Vorkommens in zahlreichen Gesteinen "Lithium" benannt. Später entdeckte man, daß verschiedene Heilwässer gegen Rheumatismus und Gicht Lithium enthielten. Im Laufe der Jahre wurde Lithium bei den verschiedensten Krankheiten als Therapeutikum erprobt.

Da Lithiumchlorid dem Kochsalz im Geschmack ähnelt, wurde es als Kochsalzersatz verwendet. Hier traten schwere toxische Schäden auf, da bei gleichzeitigem Natriumentzug hohe Lithiumdosen verabfolgt wurden. Das Auftreten von einigen Todesfällen führte dazu, daß Lithium-haltige Kochsalzersatzmittel aus dem Handel gezogen wurden.

Die Wirkungen von Lithium auf die embryonale Entwicklung niederer Tiere wurden von NEEDHAM studiert. Mac LEOD zeigte, daß Lithium die Beweglichkeit menschlicher Spermien in Ringer-Lösung herabsetzt.

In neuester Zeit hat Lithium auf Grund seiner chemischen Eigenschaften auch in der Technik Verwendung gefunden. Man benützt es als Zwischenbrennstoff für die Wasserstoffbombe und als Katalysator zur Synthese langer Molekülketten wie Polyäthylen und Naturgummi. Durch diese Anwendung ergibt sich eine weitere Gefährdung des Menschen beim Umgang mit Lithium. Ein Vergiftungsfall mit Lithiumhydrid wurde von CRACOVANER beschrieben.

Für den menschlichen Organismus scheint Lithium, obwohl es regelmäßig nachweisbar ist, im Gegensatz zu anderen Spurenelementen nicht lebensnotwendig zu sein. Lithium-Mangelerscheinungen wurden nicht beobachtet. Unter physiologischen Bedingungen findet es sich nie in so hoher Konzentration wie andere Spurenelemente. Die toxische Eigenschaft des Lithiums beruht auf der Tatsache, daß es bei genügend hoher Eigenkonzentration und niedriger Konzentration der übrigen Alkalimetalle diese aus der Zelle verdrängt.

Ziel der Arbeit war es festzustellen, ob bei Vergiftungen mit Lithium und seinen Verbindungen Lithium-Werte auftreten, die sich von den physiologisch oder therapeutisch bedingten Werten abgrenzen lassen und dadurch als diagnostische Hilfsmittel verwendbar sind.

Daneben sollten die einzelnen Lithium-Verbindungen hinsichtlich ihrer Eigenschaften, ihrer therapeutischen Wirkung und der sich eventuell daraus ergebenden Toxizität geprüft werden. Weiterhin sollten die Symptome, die für eine

Lithium-Vergiftung sprechen, und die prophylaktischen Möglichkeiten, einer solchen Vergiftung begegnen zu können, dargestellt werden.

II. Vorkommen und Eigenschaften des Lithiums

1) Vorkommen in der Natur

BUNSEN's spektroskopische Analysen führten zur Entdeckung des Lithiums in Tabakgeweben, im Zuckerrohr und im See- weizen auf Grund seiner magenta-roten Flammenfärbung.

Viele Mineralwässer in England und Deutschland enthalten Lithium.

Lithium-Gehalt einiger Heilquellen (in mg/l) (nach ENGELHARDT 1962)

Baden-Baden, Friedrich-Quelle	9,6
Kissingen, Luitpold-Sprudel	1,8
Kissingen, Runder Brunnen	6,6
Kissingen, Schönborn-Sprudel	28,5
Salzschlirf, Bonifatius-Quelle	27,4
Salzuflen, Leopold-Thermalsprudel	1,75

Lithium findet sich in allen Urgesteinen und auch das Meerwasser ist Lithium-haltig.

Die Kongorepublik Leopoldville besitzt wahrscheinlich die größten Lithiumreserven der Welt (GILMAN 1963).

Lithium-haltige Erze sind weitverbreitet. Man findet Lithium unter anderem in Pegmatiten und Silikaten. Pegmatite stellen für Nordamerika die Hauptquellen zur Lithiumgewinnung dar.

Einige durchsichtige Lithiummineralien enthalten Spuren von Verunreinigungen. Daher können sie als Schmucksteine verwendet werden. Bekannt sind Hiddenit (grün), Kunzit (purpur) und Triphan (gelb).

Schließlich zeigte die Entdeckung von Lithium im Sonnenspektrum, daß dieses Element nicht allein auf die Erdkruste beschränkt ist. Schätzungen über den durchschnittlichen Gehalt der Erdkruste an Lithium ergaben Werte zwischen 0.002 bis 0.0075 % (GILMAN, 1963).

2) Stellung im Periodensystem

Lithium gehört zusammen mit Natrium, Kalium, Rubidium und Caesium zur ersten Gruppe des Periodensystems. Es hat die Ordnungszahl 3 und ein Atomgewicht von 6,940. Lithium ist ein ziemlich leichtes, sehr weiches Element mit den charakteristischen Eigenschaften eines Metalls. Sein Schmelzpunkt wird von PAULING (1964) mit 186°C angegeben. Es ist das drittleichteste Element nach Wasserstoff und Helium. Wie metallisches Natrium und Kalium reagiert es heftig mit Wasser. In der organischen Chemie gleicht sein Verhalten mehr einem Erdalkalimetall als einem Alkalimetall (LATIMER, 1940)

III. Aktionen des Lithiums

1) Morphogenetische Wirkung

Bei fast allen Tieren, von den Protozoen bis zu den Vögeln, verursachte das Lithium morphogenetische Veränderungen. Die Literatur hierzu ist sehr umfangreich und würde über den Rahmen der Arbeit hinausführen. Deshalb können nur einige wenige Beispiele angeführt werden.

BASS (1951) fand, daß Lithium bei trächtigen Mäusen die Zahl der Austragungen herabsetzt; ein Hinweis für einen direkten embryotoxischen Effekt wurde jedoch nicht gefunden.

Bei Seeigelleiern verursacht das Lithiumion ein Wachstum des Entoderms auf ein Ausmaß wie das des Ektoderms.

NAZ und RULON (1946) berichten, daß Hühnereier, die mit Lithium behandelt wurden, Embryonen mit teilweiser Hemmung einer oder mehrerer Strukturen ergaben.

Interessant ist, daß nach MAABEN (1904) bei Bakterien durch Lithium ein Einfluß auf das Wachstum ausgeübt wird, der sich in der Bildung von Riesenzellen, Aufquellen und Schleimigwerden der Membran äußert. Mißbildungen und morphogenetisch veränderte Formen wurden bei *bact.coli* und bei Hefen nachgewiesen.

Mac LEOD (1949) fand, daß nach Zugabe von Lithiumchlorid zu einer Lösung menschlichen Spermas nach 4-stündiger Inkubation nur noch 36 % der Spermatozoen beweglich waren. Als die Lithiumkonzentration gesteigert wurde, waren nur noch 20% beweglich.

2) Elektro-Physiologische Wirkung

In der Literatur finden sich zahlreiche Angaben über elektro-physiologische Aktionen des Lithiums im Hinblick auf dessen Ähnlichkeit mit Natrium. Aus der Fülle dieser Arbeiten sollen nur einige der Beispiele gebracht werden, die die enge Beziehung zwischen Lithium und Natrium bei elektro-physiologischen Vorgängen beweisen.

GALEOTTI (1904) fand, daß Lithium neben Natrium das einzige Ion ist, das an der isolierten Froschhaut ein Potential (50-100 mV) aufrechterhalten kann. Die Substitution anderer Kationen an Stelle des Natriums bewirkte ein Abfallen des Potentials. Neuere Forschungsergebnisse (ZERAHN, 1955) bestätigen, daß ein aktiver Transport von Lithiumionen in der isolierten Froschhaut vorliegt.

An Präparaten wurde nachgewiesen, daß in einem, Muskel und Nerv umgebenden Medium, Lithium gegen Natrium ausgetauscht werden kann, ohne oder mit nur geringem Verlust der Erregbarkeit. Allerdings führte ein längeres Aussetzen an Lösungen mit hohen Lithium-Konzentrationen zu irreversiblen Veränderungen. Ein Antagonismus zwischen Lithium und Kalium konnte nicht festgestellt werden. HUXLEY und STÄMPFLI (1951) gelang es an Nervenfasern vom Frosch nachzuweisen, daß nach Austausch von Lithium gegen Natrium in Ringerlösung Restpotential, Overshoot und Höhe der Ausschläge nahezu unverändert blieben.

Es ist anzunehmen, daß Lithiumionen teilweise wie Natriumionen auch in den Geweben behandelt werden, in denen ein "Natrium-Pumpen-Mechanismus" gezeigt wurde oder vermutlich zu suchen ist (SCHOU, 1957).

3) Metabolische Wirkung

Bei Studien über den Einfluß der Alkalimetallionen auf enzymatische Reaktionen wurde auch die Wirkung des Lithiums geprüft.

Die folgende Tabelle ist auszugsweise dem Handbuch der experimentellen Pharmakologie (Springerverlag 1960) entnommen.

a = aktivierende Wirkung

o = ohne Wirkung

i = hemmende Wirkung

Brenztraubensäure Phosphoferase	o
Essigsäure-aktivierendes Enzym	i
Phosphotransacetylase	i
Hefe-Aldehyd Dehydrogenase	i
β-Galactosidase	
a) Lactose	(a)
Gehirn-Adenosintriphosphatase	a
Myosin ATP-ase	
+ Ca ⁺⁺	a

BOISSIER (1958) schreibt, daß Lithium, wenn es überhaupt bei enzymatischen Vorgängen eine wirkungsvolle Rolle spielt, in entgegengesetzter Weise wie Kalium wirkt, und darin dem Natrium stark ähnelt.

STERN (1961) stellte im Tierexperiment fest, daß Lithium gegenüber der Cholinesterase in Hirn, Diaphragma und Erythrozyten ohne Wirkung bleibt. Von KORFF (1955) entdeckte Lithium als einen Aktivator der Cholinazetylase.

Aus weiteren Tierversuchen ergab sich, daß Lithium Insulinkrämpfe verstärkt, und daß Strychnin unter mehreren angewandten Konvulsiva am stärksten von Lithium beeinflusst wird (STERN, 1961).

FOULKES (1952) testete die Wirkung des Lithiums auf die Carboanhydrase, die von menschlichen Erythrozyten gewonnen worden war, und fand keinen hemmenden Effekt. Untersuchungen von KISCH, (1934) an Gewebsschnitten ergaben, daß die Salze aller Alkalimetalle, inbegriffen das Lithium, die Sauerstoffaufnahme hemmen. Gehirnschnitte wurden hier nicht untersucht.

4) Wirkung auf den arteriellen Blutdruck (Tierexperiment)

BOISSIER (1958) untersuchte die Beziehung zwischen Lithium und arteriellem Blutdruck. Im Tierexperiment (Hase, Hund und Katze) ergab sich, daß Lithium sich deutlich von den Schwermetallionen Rubidium, Kalium und Calcium - die hinsichtlich ihrer Wirkung auf den arteriellen Blutdruck eine homogene Gruppe bilden-, unterscheidet. Das Lithium-Ion besitzt keine adrenalinsekretorische Eigenschaft, sondern hemmt im Gegenteil die blutdrucksteigernde Wirkung dieser 3 Ionen.

Eine intravenöse Injektion von Lithium-Chlorid bewirkte eine deutliche Hypotonie, die nach 30-90 sec. auftrat. Diese Hypotonie wurde von einer renalen Vasodilatation begleitet.

Ähnliche Versuche über eine blutdrucksenkende Wirkung des Lithiums am Menschen wurden bis jetzt nicht durchgeführt.

IV. Lithium im Organismus

1) Aufnahme

Da das Gewebe vieler Pflanzen und Tiere Lithium-haltig ist, gehört es zu den natürlichen Zufuhrstoffen des Menschen. Lithium wird schnell von den Eingeweiden und auch aus subcutan, intramuskulär und intraperitoneal angelegten Depots aufgenommen. Bei Zufuhr leicht löslicher Lithiumsalze per os erfolgt die Resorption hauptsächlich im Dünndarm (STEMMLER, 1938).

HÜFNER (1880), fand, daß eine Absorption durch die Haut nicht möglich ist; allenfalls kann Lithium mit Hilfe der Iontophorese aufgenommen werden.

Bei allgemeinen Resorptionsstörungen wie Erbrechen und Durchfall ist auch die Aufnahme von Lithium gehemmt. GOOD (1903) wies Lithium im Erbrochenen und im diarrhöischen Stuhl nach. Für den Organismus treten keine Schädigungen dadurch auf. Über eine mögliche physiologische Rolle von Lithium-Spuren, die natürlicherweise im menschlichen Organismus vorhanden sind, ist bis jetzt nichts bekannt (SCHOU, 1967).

2) Verteilung

In Tierversuchen zeigte sich, daß nur geringe Unterschiede zwischen der Konzentration der Organe und der Konzentration der extrazellulären Flüssigkeit bestehen. Lithium-Ionen sind nicht an die Plasmaproteine gebunden (SCHOU, 1957).

Nach intraperitonealen Injektionen dringt das Lithium innerhalb weniger Minuten in Leber, Niere und Haut ein, nach einigen Stunden findet sich auch in Muskel und Knochen die gleiche Lithium-Konzentration wie in den meisten übrigen Organen (ENGELHARDT, 1962).

Nach SCHOU (1957) kommt es beim Menschen erst nach einigen Tagen im Gehirn zum gleichen Konzentrationsanstieg.

Die Blut-Liquor-Schranke ist für Lithium wenig durchlässig. Auf Grund dieser Tatsache könnten nach OBERHARD und SSERAFIMOV (1933), die Änderungen der Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke für Lithium als diagnostisches Hilfsmittel bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen benützt werden. Bei entzündlichen Prozessen im Bereich der Meningen steigt der Lithiumgehalt des liquor cerebrospinalis auf die gleiche Höhe wie der Lithiumgehalt des Blutes.

3) Ausscheidung

Aufgenommenes Lithium wird vom menschlichen Organismus in Sputum, Stuhl, Sperma, Speichel und Schweiß ausgeschieden, hauptsächlich aber im Urin (TRAUTNER, 1955).

Die renale Lithium-Ausscheidung ist der Plasmakonzentration innerhalb weiter Konzentrationsgrenzen proportional, das heißt: die renale Lithium-Clarence ist unabhängig von der Höhe des Blutspiegels (SCHOU, 1969).

Bei gesunden Erwachsenen mit normalen Ernährungsbedingungen liegt der Wert der renalen Lithium-Clearance bei 15-30 ml/min. Nimmt man die Lithium-Clearance als Maßstab für die glomeruläre Filtration, so ergibt sich für Lithium ein Anteil von 0,2 oder 20 %. Mit anderen Worten ausgedrückt werden $\frac{4}{5}$ des gefilterten Lithiums in den Tubuli rückresorbiert und $\frac{1}{5}$ im Urin ausgeschieden (SCHOU, 1969).

Ort und Mechanismus der tubulären Rückresorption sind noch nicht völlig geklärt. Während man früher zu der Ansicht neigte, daß eine Resorption hauptsächlich in den distalen Tubuli erfolgt (SCHOU, 1958), scheinen neuere Beobachtungen

darauf hinzuweisen, daß die Resorption vorwiegend oder ausschließlich in den proximalen Tubuli stattfindet (THOMSEN, 1968).

Die Lithium-Clearance nimmt mit dem Alter ab, bei alten Personen sind Werte von 10-15 ml/min nicht ungewöhnlich. Die Lithium-Ausscheidung zeigt einen exponentiellen Verlauf; die Lithium-Konzentration im Serum und die im Urin ausgeschiedene Menge fallen pro Zeiteinheit um einen konstanten Anteil. Die Ausscheidungsgeschwindigkeit kann mit der Halbzeit der Eliminierung angegeben werden ($T_{1/2}$) es ist die Zeit, in der die genannten Größen auf die Hälfte abfallen. Beim Erwachsenen mittleren Alters beträgt $T_{1/2}$ für Lithium etwa 24 Stunden, bei alten Menschen 30-36 Stunden und bei Kindern etwa 18 Stunden (SCHOU, 1969).

Ohne Einfluß auf die Clearance bleiben Durst oder Wasserezufuhr, sowie die Anwendung großer Dosen von Ammonium- oder Kaliumchlorid, Thiaziden oder quecksilberhaltigen Diuretica (THOMSEN, 1968).

BURGEN (1958) fand im Tierexperiment (Hunde), daß Lithium im Speichel in größeren Mengen als im Plasma ausgeschieden wird und damit Jod und Kalium stark ähnelt. Allerdings ist es von der Menge der Speichelsekretion abhängig. Gegenwärtig besteht keine befriedigende Erklärung für die Sekretion des Lithiums durch die Speicheldrüsen.

4) Lithiumgehalt der Organe und Körperflüssigkeiten (Normalwerte)

Schon im Jahre 1905 gelang es HERRMANN an menschlichem Sektionsgut (105 Leichen) Lithium in nahezu allen Organen und Körperflüssigkeiten nachzuweisen. Leider finden sich in seiner Arbeit keine Normalwerte sondern nur Aufzählungen der einzelnen Lithium-haltigen Organe. Das Lithium wurde nach Veraschung mit dem Verfahren nach GOOCH isoliert und dann spektrographisch nachgewiesen. Der höchste Lithium-Gehalt fand sich in Lunge, Darm und Milz eines 18-jährigen Mädchens, das an Typhus verstorben war.

Mit Sicherheit konnte Lithium in Leber, Magen, Bindegewebe um Aorta und Trachea, Herz, Harnblase, Haut, Lymphdrüsen, Galle, Harn und Ascitesflüssigkeit nachgewiesen werden. Schwache Reaktionen zeigten Aorta, Knochen und Nieren. Im Gehirn und Rückenmark dagegen konnte Lithium nicht sicher nachgewiesen werden. In Kehlkopf, Zunge und Ovarien wurde kein Lithium gefunden.

Bei Neugeborenen und Foeten gelang der Nachweis in Lunge, Herz, Knochen, Leber, Niere, Skelettmuskulatur, Milz und Haut. Nach HERRMANN wurde das meiste Lithium in den Lungen gefunden. SHELDON (1931) fand bei spektrographischen Analysen menschlichen Gewebes auf verschiedene Spurenelemente in der Milz eines weiblichen Embryos Spuren von Lithium.

BERTRAND (1951) untersuchte spektrographisch den Lithium-Gehalt des menschlichen Blutes. Er fand im Gesamtblut einen Durchschnittswert von 19 μ Li/l, wobei der Mittelwert für den männlichen Organismus bei 19,2 μ Li/l und für den weiblichen Organismus bei 18,4 μ Li/l lag. Für das Plasma ergab sich ein Wert von 15 μ Li/l, für die Blutkörperchen ein Wert von 4 μ Li/l.

Weitere Untersuchungen erbrachten einen durchschnittlichen Lithium-Gehalt des Serums von 27 μ Li/l Serum.

ENGELHARDT (1967) gibt das Verteilungsverhältnis von Lithium Blutkörperchen : Blutflüssigkeit mit 1 : 1 an.
Im menschlichen Urin fand KEILHOLZ (1921) einen Lithium-Gehalt von 0,016 mg/kg.

Die Lithium-Konzentration im menschlichen Körper beträgt nach ENGELHARDT (1967) 0,06 mÄqu/kg Körpergewicht.

Für weitere Organe werden folgende Werte angegeben:

<u>Leber</u>	0,0623 - 0,13	mg/kg	(KEILHOLZ 1921)
	0,04	mg%	(LUNDEGARDH und BERGSTRAND 1940)
<u>Pancreas</u>	0,166 - 0,207	mg/kg	(KEILHOLZ 1921)
<u>Herz</u>	0,0167 - 0,0212	mg/kg	(KEILHOLZ 1921)
	0,018	mg%	(KEHOE 1940)
<u>Niere</u>	0,028 - 0,07	mg/kg	(KEILHOLZ 1921)
<u>Placenta</u>	0,0553	mg/kg	(KEILHOLZ 1921)
<u>Schilddrüse</u>	0,196 - 0,220	mg/kg	(KEILHOLZ 1921)
<u>Gehirn</u>	0,02	mg%	(SHELDON und RAMAGE 1931)
<u>Milz</u>	0,03	mg%	(FOX und RAMAGE 1931)
	0,061 - 0,083	mg/kg	(KEILHOLZ 1921)
<u>Lunge</u>	0,02	mg%	(HERRMANN 1905)
<u>Thymus</u>	0,18 - 0,2	mg/kg	(KEILHOLZ 1921)
<u>Muskel</u>	0,022	mg%	(SHELDON und RAMAGE 1931)
<u>Knochen</u>	0,025	mg%	(DESGREZ und MEUNIER 1925)
<u>Zahn</u>	0,024	mg%	(DREA 1936)
<u>Phosphat-hal- tiger Nieren- stein</u>	0,0003	‰	(SHELDON 1931)

KEILHOLZ (1921) bediente sich der Nachweismethode nach HIRSCHEL. SHELDON (1931) benützte einen Sive C Hilger Quarz Spektrograph.

Die anderen Autoren geben keine Nachweismethoden an.

Spuren von Lithium fanden sich in Galle, Lymphe, Intestinum, Haut und Milch. Der Schweiß ist normalerweise frei von Lithium, (ENGELHARDT 1962). In Wundsekreten, in Magen- und Darmsaft konnten ebenfalls Spuren von Lithium nachgewiesen werden.

Da die oben angeführten Normalwerte alle aus früheren Untersuchungen stammen, können sie heute nicht für exakte Vergleiche zwischen normalen und pathologisch bedingten Werten herangezogen werden.

V. Anwendungsgebiete des Lithiums

1) Lithium-Salze als Therapeutika in der Psychiatrie

a) Allgemeines

Nachdem im Jahre 1949 John F. CADE seinen ersten Bericht über die Verwendung von Lithium-Salzen bei manischen Psychosen veröffentlicht hatte, wurde die Wirksamkeit in vielen Ländern erprobt. Diese, für die Psychiatrie, neue Möglichkeit der Behandlung fand vor allem in den skandinavischen Ländern, in Australien, England, Amerika und Frankreich große Beachtung.

b) angewandte Lithium-Salze

Am häufigsten wurde das Lithium-Carbonat, meist in Tablettenform, verabreicht. Nach GONZALES (1968) liegt der Vorteil dieser Verbindung im geringen Gewicht des Anions; dadurch enthält eine Tablette von normaler Größe eine relativ hohe Lithiummenge. Andererseits aber wird ein Teil der Magensalzsäure durch das Li_2CO_3 neutralisiert, was bei subaciden Patienten möglicherweise Magen- und Darmbeschwerden nach sich ziehen, und zudem den Säure-Basenhaushalt des Organismus verändern kann. Nachteilig könnte sich auch die geringe Löslichkeit des Li_2CO_3 auswirken, die eine vollständige Absorption im Darm fraglich erscheinen läßt. (GONZALES, 1968).

Aus den obengenannten Gründen wird neuerdings das Lithium-Azetat vermehrt benützt.

Sehr viel seltener wurde Lithium-Citrat angewandt. MOELLER (1958) beschreibt das Lithium-Citrat als ein weißes, kristallines Pulver, das in Wasser löslich ist. Die chemische Formel lautet $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{Li}_3 \times 4 \text{H}_2\text{O}$. In Rußland und Finnland wurde in einigen Fällen auch Lithium-Jodid erprobt. Es wurde intravenös gespritzt. (RIMON, 1968).

c) Handelsformen und Dosierung

Lithium-Carbonat wird am häufigsten in Tablettenform angewandt. Jede Lithiumtablette enthält gewöhnlich 300 mg Li_2CO_3 , was einem Lithiumgehalt von 56 mg oder 8 mÄqu entspricht (STRÖMGREN, 1964).

In Deutschland wird Lithium-Carbonat als Hypnorex^(R) (Chodel Arzneimittel GmbH, Köln) verkauft. Jede Tablette enthält 400 mg Lithium-Carbonat (=10,8 mval Lithium) in Retardform.

Manchmal wird auch eine Mixtur benutzt. STRÖMGREN (1964) nennt folgende Zusammensetzung:

Lithium-Carbonat	2g
Acacia mucilaga	10 g
Glycerinextrakt	5 g
Pfefferminzwasser	85 g

1 Eßlöffel (15 ml) dieser Mixtur enthält ebenfalls 300 mg Li_2CO_3 .

Lithium-Azetat-Tabletten sind in Deutschland als Quilonum^(R) (Penicillin Gesellschaft Davelsberg & Co) im Handel mit 8,1 mval Lithium (= 536 mg Lithium-Azetat)(SCHOU, 1967). Die Höhe der Dosierung wird von den einzelnen Autoren folgendermaßen festgelegt:

Bei Attacken: 3-5 g Lithium-Citrat 3 mal täglich
oder
2-3 g Lithium-Carbonat 3 mal täglich
(BOISSIER, 1958)

Initialdosis 40 mÄqu Lithium-Citrat/70kg Körpergewicht und Tag (MOELLER, 1958)
900 - 1000 mg Li_2CO_3 /Tag
(MAYFIELD, 1966)

Die gebräuchlichste Dosierung ist wohl die von SCHOU (1967) und KAPPLINGHAUS (1958) genannte mit 1800 mg Li_2CO_3 /Tag, am zweckmäßigsten auf eine dreimalige Einnahme mit je 600 mg verteilt. Diese Initialdosis soll etwa 8-10 Tage aufrechterhalten werden. Nach dieser Zeit wird eine Reduktion der Menge auf eine Erhaltungsdosis von ungefähr 20-30 mÄqu Lithium/Tag (= 0,8 - 1,1 g Li_2CO_3) (SCHOU, 1967) oder 0,6 - 0,9 g Li_2CO_3 /Tag (KAPPLINGHAUS, 1958) empfohlen.

Abhängig ist die Dosierung vom Alter der Patienten; ältere Patienten sollen weniger Lithium erhalten.

Die prophylaktische Dosierung setzt SCHOU (1967) mit der Erhaltungsdosis gleich, also etwa 300 mg Li_2CO_3 3 mal täglich. BOISSIER (1958) gibt 1g Li_2CO_3 täglich als Dosierung auf längere Sicht an. Bei akuten Manien kann die Dosis im allgemeinen für einen begrenzten Zeitraum auf cirka 50 mÄqu Li/d, eventuell auch auf noch größere Mengen erhöht werden. (GONZALES, 1968).

d) Serum - Lithium - Werte

Die Kontrolle des Lithium-Spiegels im Serum ist eine wertvolle Hilfe bei der Ermittlung optimaler Lithium-Dosen und der Verhinderung einer Intoxikation. Sie erfolgt am zweckmäßigsten flammenphotometrisch oder durch Atomabsorptionsspektrographie (Beckmann Modell 979 nach LITTLE, 1968). Die Blutentnahme soll 1 Stunde nach Einnahme der letzten Lithium-Tablette erfolgen (GONZALES, 1968).

Eine Serum-Lithium-Konzentration von weniger als 0,4 mÄqu Li/l zeigt gewöhnlich eine zu niedrige Dosierung an. Gefährliche Nebenwirkungen sind im allgemeinen bei einem Lithium-Spiegel unter 2 mÄqu Li/l nicht zu erwarten (GERSHON, 1970), mit geringen körperlichen Nebenwirkungen muß aber gerechnet werden.

Eine Serum-Lithium-Konzentration zwischen 0,6-1,5 mÄquLi/l soll nach GERSHON (1970) einen maximalen therapeutischen Erfolg garantieren.

Wird Lithium zur Prophylaxe einer Manie angewandt, so soll der Lithium-Spiegel im Serum einen Wert von mindestens 0,8 m val Li/l betragen (LAUTER, 1969).

Bei den angegebenen Werten muß allerdings darauf geachtet werden, daß die Toleranzgrenze gegenüber Lithium starken individuellen Schwankungen unterworfen ist, und daß laufende Kontrollen des Serum-Lithium-Wertes unbedingt erforderlich sind (LAUTER, 1969).

e) Therapeutische Wirkung bei Manien.

Als Hauptindikation für die Anwendung der Lithium-Salze nennen übereinstimmend alle Autoren die typische endogene Manie, die charakterisiert wird durch Hyperaktivität, Gedankenflut, gesteigerten Redefluß, Schlaflosigkeit und Verwirrtheit (STRÖMGREN, 1964; SCHOU, 1954; WILLIAMSON, 1966; MAGGS, 1963; WHITE, 1966; WARICK, 1966; RICE, 1956; SCHLAGENHAUF, 1966).

Am wirksamsten soll Lithium bei der Behandlung der manischen Phase manisch-depressiver Psychosen (zyklothyme Manie) sein.

Außerdem ist Lithium das Mittel der Wahl bei phenothiazinresistenten oder phenothiazinallergischen psychiatrischen Patienten (WHARTON, 1966).

Bemerkenswert ist, daß die Patienten nicht die subjektive Empfindung haben unter dem Einfluß einer Droge zu stehen und daß kein hypnotischer Effekt erzielt wird (VOORST, 1961). Lithium besitzt keine euphorisierenden oder stimmungssenkenden Eigenschaften. Darüberhinaus mildert oder steigert es die normalen Empfindungen nicht (SCHOU, 1963).

Grundsätzlich kann eine Lithium-Therapie mit Elektroschocks und Tranquilizern wie Chlorpromazin ergänzt werden (HARTIGAN, 1963; SCHOU, 1959; STRÖMGREN, 1964).

Bei einem Vergleich der Lithium-Salze mit den konventionellen Neuroleptika hinsichtlich ihrer Wirksamkeit ergeben sich im wesentlichen 3 Unterschiede (SCHOU, 1969):

1. Chlorpromazin oder Haloperidol wirken im allgemeinen rascher, bei Lithium-Salzen tritt dagegen die Wirkung relativ langsam ein und ein maximaler Effekt ist erst nach 6-10-tägiger Lithium-Behandlung zu erwarten.

2. Lithium-Salze sind bei rein manischen Zustandsbildern am wirkungsvollsten, das heißt sie bessern gleichermaßen gut die Fälle, die durch Ruhelosigkeit und Reizbarkeit gekennzeichnet sind, wie auch jene, bei denen Rededrang und gehobene Stimmungslage vorherrschen. Weist dagegen das manische Bild atypische Züge auf, so ist der Behandlungserfolg mit Lithium geringer.

Daraus zeigt sich, daß Lithium spezifischer auf die Manie selbst einwirkt als die herkömmlichen Neuroleptika, deren sedierende Wirkung unabhängig vom Krankheitstyp ist.

3. Neuroleptika führen zwar zu einer Unterdrückung der manischen Hyperaktivität und versetzen die Patienten in einen Ruhezustand, die manischen Symptome aber werden nur überdeckt; Ruhelosigkeit und Rededrang bleiben unter der Oberfläche bestehen.

Lithium dagegen scheint die manischen Symptome spezifisch zu beseitigen. Sedierung und Lethargie treten nicht auf und die Patienten werden in einen Zustand versetzt, der weder subjektiv noch objektiv von der normalen, prämorbidem Verfassung unterschieden werden kann.

aa) Übersicht über die therapeutischen Erfolge unter der Maniebehandlung.

SCHOU (1954) und MAGGS (1963) bestätigten neben anderen Autoren die Wirksamkeit der Lithium-Salze durch einen Doppelblindversuch, ebenso wurden ähnliche Ergebnisse später in einem einfachen Blindversuch erzielt (WHARTON, 1966).

Die therapeutische Wirkung wird übereinstimmend als gut bis sehr gut bezeichnet. Dennoch dürfen diese Angaben nicht kritiklos hingenommen werden. Zwar berichten nahezu alle Autoren über eine deutliche Besserung im Zustand der rein manischen Patienten bei 50-80% der Fälle, (HARTIGAN, 1963; NASSR, 1966), trotzdem muß man aber einen gewissen "Enthusiasmus der Berichterstatter" in Betracht ziehen (MAGGS, 1963). SCHOU (1954) spricht von einem Therapieerfolg bei 1/3 der Patienten.

Einen Überblick über die erfolgreiche Lithium-Therapie bei manischen Patienten soll die nachfolgende Tabelle von WHITE (1966) geben.

Berichte über manische Patienten, die mit Lithium behandelt wurden und bei denen keine andere physikalische Therapie angewandt wurde.*)

Autoren	Gesamt- zahl d. Patien- ten	Anzahl d.gebes- serten Fälle	nicht gebes- sert
CADE (1949)	10	10	0
DESPINOY u.DeROMEUF (1951)	3	3	0
NOACK u.TRAUTNER (1951)	27	26	1
REYSS-BRION u. GRAMBERT (1951)	4	4	1
DESCHAMPS u. DENIS (1952)	4	4	0
DUC u. MAUREL (1953)	4	3	1
GIUSTINO (1953)	2	0	2
GLESINGER (1954)	21	15	6
SCHOU et al. (1955)	48	39	9
SIVADON u. CHANOIT (1955)	10	10	0
TEULI et al. (1955)	25	20	5
GERSHON u. TRAUTNER (1956)	10	9	1
RICE (1956)	37	34	3
ANDREANI et al. (1958)	14	13	1
BELLING (1959)	32	24	8
SCHOU (1959)	119	91	28
KINGSTONE (1960)	17	16	1
HARTIGAN (1963)	45	32	13
BAASTRUP (1964)	11	11	0
SCHLAGENHAUF (1965)	10	10	0
JACOBSON (1965)	17	17	0
	470	390	80

*)
(auszugsweise nach einer Tabelle von SCHOU (1954))

f) Therapeutische Wirkung bei Depressionen

Über die erfolgreiche Anwendung des Lithiums bei endogenen Depressionen sind die Meinungen geteilt. NOACK und TRAUTNER (1951) stellten fest, daß sich der Zustand einiger depressiver Patienten unter der Lithium-Behandlung zu verschlechtern schien. ANDREANI (1958) dagegen beobachtete eine Besserung im Zustand von 10 bis 24 Patienten durch eine Lithium-Therapie.

Nach Auffassung der meisten Autoren jedoch ist das Lithium bei Depressionen nicht wirksam. Es wäre ja auch seltsam, wenn ein Medikament, das die Erregung dämpft, einen Melancholiker aus seinen Depressionen holen könnte. Diese Eigenschaft scheint Lithium auch nicht zu besitzen. Allenfalls verhindert es möglicherweise das Rezidivieren einer endogenen Depression, wenn es längere Zeit vor Beginn der neuen Phase eingenommen wird. Skandinavische Untersuchungen geben den Prozentsatz erfolgreich verhinderter Rückfälle mit 80 bis 85 % an. (Selecta Nr. 12 vom 18.3.1968).

g) Prophylaktische Wirkung gegen manisch-depressive Rückfälle

BAASTRUP und SCHOU (1967) veröffentlichten eine Untersuchung über Lithium als prophylaktisches Mittel gegen wiederholte manisch-depressive Phasen. 88 Patienten wurden 6 Jahre und 6 Monate klinisch beobachtet; Lithium wurde prophylaktisch in Zeiträumen von 1 Jahr bis zu 5 Jahren verabreicht. Für jeden Patienten wurde die Rückfallhäufigkeit während der Perioden mit und ohne Lithiumbehandlung errechnet. Dabei ergaben Vergleiche einen statistisch hoch signifikanten Abfall während der Lithium-Therapie. Ohne Lithium kam es durchschnittlich alle 8 Monate zu Rückfällen, mit Lithium-Medikation

dagegen nur alle 60-85 Monate. Bemerkenswert ist, daß die prophylaktische Wirksamkeit des Lithiums unabhängig vom Alter der Patienten und von der Krankheitsdauer war.

Bei 18 der 88 Patienten kam es dennoch zu Rückfällen. Die Gründe hierfür dürften auf unregelmäßige Lithium-Einnahme, atypische Krankheitssymptome und vielleicht auf ein individuelles Nichtansprechen einiger Patienten auf Lithium zurückzuführen sein (SCHOU, 1969).

Solange noch nicht weitere Untersuchungen über die prophylaktische Wirksamkeit des Lithium veröffentlicht sind, läßt sich nicht mit Sicherheit bestätigen, daß Lithium eine wirkungsvolle Therapie gegen manisch-depressive Rückfälle ist.

n) Therapeutische Wirkung bei anderen geistigen Erkrankungen

Die Erfolge der Lithium-Therapie bei manisch-depressiven Störungen führten dazu, die Anwendung auf weitere geistige Erkrankungen auszudehnen.

Folgende Krankheiten wurden versuchsweise mit Lithium behandelt:

Schizophrenie	(GLESINGER, 1954; GERSHON, 1960)
Katatonie	(GERSHON, 1960)
Paranoide Psychosen	(SIVADON, 1955)
Delirien	(GLESINGER, 1954)
Oligophrenie	(PLOEGSMA, 1963; GLESINGER, 1954)
Epilepsie	(GLESINGER, 1954; GERSHON, 1960; WILLIAMSON, 1966)

Teilweise wurden während der Behandlung Besserungen erzielt, aber die veröffentlichten Ergebnisse sind oft ohne detaillierte Angaben und werden häufig als "gebessert"

oder "sehr gebessert" gewertet (SCHOU, 1969). Solange keine weiteren Forschungsergebnisse vorliegen, müssen die Behandlungserfolge kritisch beurteilt werden.

i) Therapeutische Wirkung auf das prämenstruelle Syndrom
SLETTEN (1966) berichtet erstmalig über die Möglichkeit Lithium erfolgreich bei der Behandlung des prämenstruellen Syndroms einzusetzen. Die Beschwerden seiner Patientinnen entsprachen der Definition, die SPENCE (1957) gegeben hatte: "Das Leiden beginnt mit einem unbeschreibbaren Gefühl der Spannung, das sich zu körperlicher Unruhe und beständiger Reizbarkeit entwickelt. Dieser Zustand mag einer beginnenden Geisteskrankheit ähneln. Häufige Begleiterscheinungen sind extremer Ärger über Kleinigkeiten, unvernünftige Gefühlsausbrüche und dauernde Schlaflosigkeit.

Den Patientinnen wurde gewöhnlich 27 mÄqu Lithium pro Tag gegeben. Die Therapie begann 10 Tage vor dem zu erwartenden Termin der Menstruation und endete mit dem Beginn der Blutung.

Die Patientinnen blieben zwischen 12 und 18 Monaten unter Kontrolle und es fanden sich keine durch Lithium verursachten Nebenwirkungen. Lithium erwies sich wirkungsvoller als jedes andere Medikament.

k) Kontraindikationen für eine Lithium-Therapie

aa) Auf Grund zusätzlicher Krankheiten

Kontraindikationen ergaben sich durch die Mißerfolge der früheren Jahre bei der Anwendung von Lithium-Chlorid.

Patienten, die an einem Herz-, Gefäß- oder Nierenschaden leiden, dürfen nicht mit Lithium behandelt werden. Dies gilt besonders, wenn sie Diuretika erhalten oder eine kochsalzarme Diät zu sich nehmen müssen, da eine normale oder hohe Natrium-Einnahme die renale Ausscheidung von Lithium beschleunigt und den Organismus gegen Intoxikationen schützt (STRÖMGREN, 1964; WHITE, 1966). Eine Lithium-Therapie muß bei folgenden Patienten vorsichtig durchgeführt werden (SCHOU, 1959):

- 1) Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand
- 2) Patienten mit Epilepsie und/oder abnormem EEG
- 3) sehr alte Patienten

bb) Auf Grund einer Schwangerschaft

Noch nicht geklärt ist die Frage, inwieweit eine bestehende Gravidität als Kontraindikation zu werten ist. HODGES (1967) empfiehlt das Medikament nicht bei solchen Frauen anzuwenden, die schwanger werden können. Wenn diese Ansicht richtig sein sollte, könnten viele der weiblichen Patienten nicht behandelt werden. Zur Zeit sind keine Beiträge vorhanden, die über eine teratogene Wirkung bei Säugetieren berichten. Über die Beeinflussung der Morphogenese bei Schlangeneiern und Hühnerembryonen liegt umfangreiches Material vor, aber SATLOFF (1967) betont, daß das noch kein ausreichendes Kriterium für einen ähnlichen Effekt bei Säugetieren ist. SCHOU (personal communications) fordert eine gewichtige Indikation zur Lithium-Therapie bei Graviden und empfiehlt eine Lithium-Gabe während des ersten Trimenons der Schwangerschaft zu vermeiden.

Andererseits kann die Tatsache einer Konzeption während einer Lithium-Therapie kein ausreichender Grund zur Interruptio sein. SCHOU berichtet von 6 völlig normalen Babys, die empfangen, ausgetragen und geboren wurden, während die Mütter unter einer Lithium-Behandlung standen.

Die Problematik einer Lithium-Therapie in der Gravidität gewinnt erneut an Aktualität durch den kürzlich veröffentlichten Vergiftungsfall (WILBANKS, 1970) einer Schwangeren und dem Neugeborenen, auf den auf Seite 70 eingegangen wird.

1970 berichtete auch SCHOU von 2 Fällen von Mißbildungen (Klumpfüße, spina bifida, Meningocele, Mikrotie und Meatusatresie) bei Kindern, deren Mütter einerseits im ersten Trimenon der Schwangerschaft, andererseits während der Gesamtdauer der Schwangerschaft mit Lithium behandelt worden waren.

Diesen beiden Kindern müssen allerdings 38 Kinder gegenübergestellt werden, die trotz Lithium-Therapie der Mütter bis zum heutigen Zeitpunkt völlig gesund blieben.

1) Nebenwirkungen der Lithium-Salze

aa) leichte körperliche Begleiterscheinungen

Besonders während der ersten Tage der Therapie sind leichte Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Erbrechen, Leibschmerzen und Durst relativ häufig. Bei fast allen Patienten findet man, auch bei niedriger Dosierung, einen feinen Tremor der Hände. Sollten sich diese Erscheinungen verstärken, so sind sie als Warnzeichen für eine beginnende Intoxikation zu werten. Die bei etwa 1/5 der Patienten auftretenden EKG-Veränderungen entsprechen den Beobachtungen, die während einer Behandlung mit Imipramin, Amitriptylin und ähnlichen Medikamenten gemacht wurden (STRÖMGREN, 1964).

Sie können als ungefährlich bezeichnet werden und sind kein Grund, die Therapie zu unterbrechen.

bb) Struma

Über eine weitere Nebenerscheinung unter der Lithium-Therapie berichtet SCHOU(1968). Bei 12 von 330 Patienten, die über einen Zeitraum von 5 Monaten bis zu 2 Jahren mit Lithium behandelt worden waren, entwickelte sich eine Struma. Eine subtotale Strumaresektion war auf Grund der Blutdruckverhältnisse bei 2 Patienten indiziert. 9 Patienten mit Strumen und 7 Patienten ohne Strumen wiesen einen gestörten Jod-Stoffwechsel auf. SCHOU schreibt, daß eine Struma weder eine häufige noch eine ernste Nebenwirkung des Lithiums sei. Unter den beobachteten Fällen fand sich kein Hinweis für Malignität. Die Strumen unterschieden sich hinsichtlich des Verlaufs und des klinischen Bildes nicht von anderen, nicht toxisch bedingten Strumen.

Eine Therapie mit kleinen Mengen von Thyroxin oder getrockneten Schilddrüsenpräparaten ist erfolgreich.

cc) Sternalpunktat

BILLE und PLUM (1955) fanden bei einem Teil der Patienten im Sternalpunktat Megaloblasten und toxisch veränderte (Chromatinverklumpung) Erythroblasten, die eine deutliche Kernpyknose und Karyorrhexis (Margritchenfiguren) aufwiesen. Es kam zu einer Linksverschiebung der Myelopoese mit vermehrten unreifen Formen und einer peripheren Leukopenie und Thrombozytopenie. Es ist anzunehmen, daß es sich dabei um eine toxische Enzymblockierung und um eine dadurch bedingte Hemmung der RNS-Synthese wie bei den Antikonvulsiva handelt.

dd) Blutbild

MAYFIELD (1966) beobachtete im Blutbild während der Li_2CO_3 -Anwendung einen konstant veränderten Wert bei der Blut-

körperchenbestimmung. Unter der Li_2CO_3 -Therapie stieg die Zahl der weißen Blutkörperchen bei allen Patienten an und sank gleichzeitig mit dem Absetzen des Medikaments. Vor der Behandlung lag der Wert bei 10.200, erreichte unter der Therapie ein Maximum von 16.325 und betrug nach der Behandlung 14.252. Die Differentialzählung ergab als Ursache der Abweichung einen Anstieg der Neutrophilen mit einem Maximalwert von 76 %.

ee) Hautveränderungen

CALLAWAY (1968) berichtet über 5 Patienten, die unter einer Lithium-Behandlung Hautläsionen aufwiesen. 4 Patienten hatten juckende, maculo-papulöse Hautausschläge; bei 2 Patienten zeigten sich außerdem Hautgeschwüre der unteren Extremitäten, die bevorzugt an der unteren tibialis-anterior-Region auftraten. Bei 1 Patient entwickelte sich ein Beingeschwür ohne Hautausschlag.

Diese Hautveränderungen schienen sich während der ersten 3 Wochen der Lithium-Behandlung auszubilden. Mit Ausnahme eines Falles lag der Serum-Lithium-Spiegel bei Ausbruch der Hauterscheinungen weit unter dem toxischen Bereich. Eine Therapie mit Antihistaminika und Corticoiden war erfolgreich.

Auch FURLONG (1967) beobachtete 2 Patienten, die über allgemeinen Juckreiz klagten. Bei 3 Patienten trat ein Beingeschwür auf, und zwar auffallenderweise bei allen Patienten nahezu an derselben Stelle, nämlich im tibialis-anterior-Gebiet.

ff) Glukosestoffwechsel

VAN DE VELDE (1969) untersuchte den Einfluß von Li_2CO_3 auf den Glukosestoffwechsel bei manisch-depressiven Patienten. Es ergab sich, daß auf die Einnahme von Li_2CO_3 hin die Glukosetoleranz zunahm, bei Absetzen des Medikaments hin-

gegen wieder sank. Diese Ergebnisse lassen auf eine ungewöhnliche hormonelle Labilität der manisch-depressiven Patienten schließen. Li_2CO_3 scheint eine günstige Wirkung auf diese hormonelle Schwankung auszuüben.

m) Chlorpromazinwirkung

Da eine Lithium-Therapie manchmal in Kombination mit Chlorpromazin und anderen Phenothiazinen erfolgt, und da Chlorpromazin die Natriumausscheidung ändert (COHEN, 1957; SLETTEN, 1966) lag die Möglichkeit nahe, daß Chlorpromazin auch die Lithiumausscheidung beeinflussen könnte.

SLETTEN (1966) untersuchte 9 Patienten mit chronischen Manien. 4 Tage lang erhielten diese Personen 27 mÄqu Lithium-Citrat oral zugeführt. Alle 8 Stunden wurde die ausgeschiedene Lithiummenge im Urin mit einem Coleman Flammenphotometer bestimmt.

Dann erhielten die Patienten zusätzlich zum Lithium 3,3 mg Chlorpromazin/kg Körpergewicht/Tag. Die Lithiumbestimmung wurde in der angegebenen Weise durchgeführt. Es ergab sich, daß Chlorpromazin die Lithiumausscheidung in allen Fällen steigerte.

Bekannt ist, daß Chlorpromazin eine Natrium-Diurese bewirkt (MOYER, 1954). Die oben angeführten Versuche zeigen, daß Lithium sich im Stoffwechsel wie Natrium verhält.

Dies bedeutet im Fall des Li_2CO_3 , daß

- 1) die Gefahr einer Lithiumretention und Lithiumintoxikation bei Chlorpromazintherapie gering ist, und
- 2) Chlorpromazin bei üblicher Dosierung die Möglichkeit einer Lithiumretention bei manischen Patienten vermindert.

n) Theorien zum Wirkungsmechanismus

Die Wirkungsweise des Lithiums bei Manien ist noch nicht sicher bekannt. Dennoch sollen 2 Hypothesen erwähnt werden:

1) Die Wirksamkeit beruht auf dem Einfluß des Lithiumions auf das Membranpotential, auf die Nervenleitung und auf intrazelluläre Vorgänge (MAYFIELD, 1966).

Diese Annahme stützt sich auf die chemische Natur des Elements und auf die Tatsache, daß die einzigen bekannten Aktionen mit einem Ionenaustauschmechanismus verknüpft sind. Die periodisch auftretenden Manien aber werden wahrscheinlich von einer Änderung im Elektrolytgleichgewicht begleitet (FURLONG, 1967).

2) Die Wirkungsweise erfolgt über den Katecholaminmechanismus (STRÖMGREN, 1964).

Ergänzend zu dieser Hypothese sei ein Artikel der SELECTA Nr. 13 vom 25.3.1968, Seite 931 stellenweise angeführt:

"Man vermutet ein Katecholamindefizit an spezifischen Rezeptoren im ZNS. Katecholamine haben mit der Antriebsfunktion zu tun. Mit der Aktivierung des Noradrenalins hängt die bei Depressionen geübte Lithium-Therapie zusammen. Lithium beeinflusst nicht nur Metabolismus und Funktion des Noradrenalins, sondern ebenso auch den des Serotonins. Außerdem zeigt es Wirkung auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt, auf den Stoffwechsel von Kohlehydraten, Phospholipiden und auf die synaptische Transmission. Ziemlich unklar ist allerdings noch in wieweit alle diese Funktionen (als Dysfunktionen) in die Ätiologie und Pathogenese der zyklischen Psychosen hineinspielen".

Zuletzt sei noch ein bemerkenswerter Einzelbefund hervorgehoben, den SCHOU (SELECTA Nr. 13, Seite 931) mitteilte:

Im Gehirn von Selbstmördern soll man weniger Lithium als im Gehirn von nicht suizidal Verstorbenen gefunden haben. Leider werden keinerlei Angaben über die Anzahl der Fälle und über ermittelte Werte gemacht.

o) Kasuistik

Abschliessend wird auf 2 charakteristische Krankheitsverläufe unter einer erfolgreichen Lithium-Therapie eingegangen.

Fall 1:

WARICK (1966) berichtet über einen 76-jährigen Patienten, der sich laut Angaben seiner Angehörigen seit 6 Jahren in einem erregten Zustand befand. In der letzten Zeit hatte er sich nachts auf den Straßen herumgetrieben, Frauen belästigt, große Pläne geschmiedet und kaum mehr gegessen und getrunken. Eine Krankenhausaufnahme erwies sich als nötig. Aus früheren Anamnesen ergab sich, daß der Patient an einem Prostata-Carcinom, an Hypertonie und Koronarinsuffizienz litt und schon zweimal in einer Nervenklinik wegen Hyperaktivität behandelt worden war.

Der Patient war bei der Aufnahme feindlich gesinnt, hyperaktiv, seine Sprechweise war schleppend und mit fehlenden Assoziationen. Einsichtigkeit und Urteilsvermögen waren stark eingeschränkt. Die Diagnose manisch-depressive Psychose, manische Phase, wurde gestellt.

Da die Angehörigen eine Elektroschock-Therapie ablehnten, wurde der Kranke mit Phenothiazinen behandelt. Der Erfolg war unbefriedigend und die Nebenwirkungen erheblich.

Knapp zwei Wochen nach seiner Entlassung machte eine erneute Verschlechterung seines Zustandes eine Krankenhausaufnahme wieder nötig. Man entschloß sich zu einer Lithium-Therapie.

3 mal täglich erhielt er 2 Kapseln Li_2CO_3 , jede zu 0,32 g.

Diese Dosierung wurde wenig später auf eine tägliche Gesamtmenge von 0,64 g Li_2CO_3 reduziert. Eine Woche nach Beginn der Therapie, bei einem Blut-Lithium-Spiegel von 1,7 mÄqu/l, entwickelten sich leichte toxische Zeichen wie Nausea, Erbrechen und Ataxie. Nachdem er jeden Tag nur noch 1 Kapsel erhielt und der Serum-Lithium-Spiegel zwischen 0,5 und 1,0 mÄqu/l lag, waren die toxischen Erscheinungen minimal. Die manischen Zustände klangen ab, der Patient konnte sich entspannen und schlafen.

In der Folgezeit wurde der Patient auf eine Erhaltungsdosis von 1 Kapsel Li_2CO_3 an jedem zweiten Tag gesetzt. Seine Stimmungen wurden wesentlich beeinflusst von der Gabe oder vom Entzug einer oder zweier Lithium-Kapseln pro Woche. Während des letzten Jahres hat sich der Patient zu Hause und im Berufsleben wieder gut eingefügt.

Fall 2:

KREVELEN (1959) berichtet, so weit bekannt zum erstenmal, über eine Lithium-Therapie in der Kinderpsychiatrie.

Ein 14-jähriger Junge wurde im Sommer 1958 stationär aufgenommen. Seit Beginn des Jahres hatte sich sein Verhalten plötzlich geändert. Er war ängstlich, fürchtete sich vor Dieben und verlangte, daß alle Türen verschlossen werden mußten. Er war depressiv, weinte viel, saß still in einer Ecke und hatte keinen Appetit.

Dann veränderte sich sein Verhalten plötzlich: er stahl, machte unüberlegte Einkäufe und war sehr feindlich gesinnt. Abwechselnd zeigte er in der Folge hypomanische und depressive Verhaltensweisen.

Bei der Klinikaufnahme war er unbeherrscht und bedrohte die anderen Patienten. Sedativa hatten wenig Erfolg. Zeit-

weise konnte er nur mit Morphinum-Scopolamin beruhigt werden.

Die Diagnose bereitete Schwierigkeiten. Im Vordergrund des Krankheitsbildes standen periodische Veränderungen, wovon die manischen verhältnismäßig stärker hervortraten. Als Differentialdiagnose wurde beginnende Schizophrenie in Betracht gezogen.

Der Patient erhielt 4 mal täglich 0,3 g Lithium-Carbonat und die gleiche Menge Natriumbicarbonat sobald ein Verhaltensumschlag aus der depressiven Phase heraus zu entstehen drohte.

Nach dieser Therapie konnte er stark gebessert entlassen werden. Der Patient wird auf einer Erhaltungsdosis von 2 mal 0,3 g Li_2CO_3 (mit der gleichen Menge NaHCO_3) gehalten. Sein Zustand ist unverändert gut.

2) Andere therapeutische Anwendungsgebiete

Neben der therapeutischen Anwendung bei Psychosen und als Kochsalzersatz bei natriumarmer Kost, auf die später ausführlich eingegangen wird, wurden zahlreiche Versuche unternommen das Lithium bei den verschiedensten Erkrankungen zu verwenden.

Früher glaubte man im Lithium ein gutes Therapeutikum gegen Gicht und Harnsteine zu haben. Die Wirkung beruhte auf der Beobachtung, daß Harnsäure-haltige Steine in einer warmen Lösung von Li_2CO_3 löslich sind. (GARROD, 1859). Da aber Natrium und Kalium unlösliche Salze mit der Harnsäure bilden, und da diese Ionen immer im Organismus vorhanden sind, kann es nie zur vollständigen Auflösung der Steine kommen (SCHOU, 1957).

Auch heute werden noch Versuche unternommen mit Lithium Nierensteine zu entfernen. BOEMINGHAUS (1964) beschreibt eine Nierendauerspülung mit Lithiumsalzlösung. Er betont aber, daß die operative Behandlung vorzuziehen ist, da die obengenannte Methode zur Zeit noch zu viele Gefahrenpunkte wie unvollständige Lösung und Schädigung des Nierengewebes beinhaltet.

Der Versuch, Lithiumbromid als wirksames Sedativum anzuwenden, brachte keine nennenswerten Erfolge (SCHOU, 1957).

Mit dem Lithizit ($\text{Li}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{NaO}_7 + 2 \text{H}_2\text{O}$) glaubte WEISS (1924) ein nützliches Mittel zur Behandlung des Diabetes mellitus gefunden zu haben. Das Prinzip beruhte auf einer günstigen Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels. Überzeugende Ergebnisse konnten nicht erzielt werden.

1942 berichtet DIAMOND über die Behandlung von Hydrocelen durch Doppelinjektionen von Lithiumsalicylat und Quininhydrochlorid. Er verzeichnete gute Erfolge, aber über die klinische Bedeutung dieser Methode liegt kein ergänzendes Material vor.

Da Lithium auf verschiedene Milchsäurebakterien toxisch wirkt, bediente man sich des bakteriostatischen Effektes bei der Kariesprophylaxe. Allerdings hat eine Lithiumhaltige Zahnpaste bis jetzt noch keinen therapeutischen Wert gezeigt (SCHMIDT, 1952).

LARIVIÈRE (1961) behandelte 16 Patienten, die an Bilharziose litten, mit Lithium-Antimonthiomalat und p-Aminophenoxy-1-phthalimido-5-pentan. Bei 15 Patienten verschwanden 4 Wochen später die sichtbaren Eier des schistosoma haematobium im Urin und in den folgenden 6 Wochen blieben die Urinproben negativ. In einem Fall schlug die Behandlung fehl. Etwaige Nebenwirkungen wurden mit Antihistaminpräparaten bekämpft. Diese Ergebnisse könnten nur an Hand von vergleichbaren Arbeiten beurteilt werden, die bis jetzt noch nicht vorliegen.

Unumstritten ist die Wirkung des Lithiums als Antirheumatikum. Togonal^(R) enthält neben Chinin und Acetylsalicylsäure auch Lithium-Citrat. Lithium soll die veränderten Kalium- und Calciumverhältnisse normalisieren und antiödematös wirken (ENGELHARDT, 1962).

3) Lithium als Algicid

Von der Lithium-Corporation of America wurde Lithium-Hypochlorit als Algicid für Schwimmbäder eingeführt. Lithium-Hypochlorit ist lagerstabil und vollständig löslich, während beim bisher verwendeten Calcium-Hypochlorit in hartem Wasser schlammartige Niederschläge auftraten. (Nachrichten aus Chemie und Technik 1962, Nr. 14, Band 10, Seite 213).

VI. Lithiumvergiftungen

- 1) Wege für das Zustandekommen einer Lithium-Intoxikation

Lithiumvergiftungen treten auf, wenn mehr Lithium zugeführt wird, als die Nieren ausscheiden können. Lithium kumuliert dadurch im Organismus und erreicht schließlich eine Konzentration, die schwere Intoxikationen und den Tod zur Folge haben kann.

Nach GAIND (1970) kann eine Lithiumvergiftung auf einem der 3 folgenden Wege auftreten:

- 1) durch eine einmalige Überdosierung
- 2) durch kumulierte Überdosierung bei Patienten, die mit Lithium behandelt werden
- 3) durch verminderte Lithium-Ausscheidung bei Patienten, die subtoxische, optimale therapeutische Dosen erhalten. Die ungenügende Ausscheidung ist entweder durch verminderte Natrium- oder Wasseraufnahme, oder durch eine Begleiterkrankung, die besonders mit einer herabgesetzten Urinmenge einhergeht, bedingt.

- 2) Intoxikationen unter der Therapie der Manien

Trotz der oft guten Wirksamkeit des Lithiums bei Manien entstanden unter der Behandlung auch schwere Intoxikationen, die teilweise tödlich verliefen.

- a) Unterschiedliche toxische Wirkung des Li_2CO_3 auf die einzelnen Geschlechter (Tierexperiment)

ANDREOLI (1968) machte im Zusammenhang mit Untersuchungen über den toxischen Effekt des Li_2CO_3 bei der Behandlung manisch-depressiver Psychosen folgenden interessanten Tierversuch.

Er verabreichte männlichen und weiblichen Ratten 15 mg Li_2CO_3 /100 g Körpergewicht täglich, und fand, daß die toxische Wirkung bei männlichen Ratten stärker war als bei weiblichen Tieren. Da bis jetzt über einen geschlechtsgebundenen Unterschied hinsichtlich der Toxizität des Li_2CO_3 in der Literatur keine Angaben gemacht werden, weist ANDREOLI darauf hin, daß bei der Behandlung manisch-depressiver Patienten möglicherweise die Gefahr einer größeren toxischen Wirkung des Li_2CO_3 für männliche Patienten in Betracht gezogen werden muß.

b) Initialsymptome

Nach SCHOU (1967) entwickeln sich Lithiumvergiftungen stufenweise. Sie können innerhalb weniger Tage auftreten, manchmal aber auch erst nach Wochen. Die häufigsten Prodromalsymptome, die SCHOU beobachtete, waren Stumpfheit, Trägheit, Schläfrigkeit, Ataxie, Muskeltremor, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Keines der genannten Symptome war aber bei allen Patienten gleichzeitig vorhanden. Polyurie mit starkem Durstgefühl konnte nicht mit Sicherheit als Prodromalsymptom gewertet werden.

c) Toxische Manifestationen

Die klinischen Zeichen einer drohenden oder schon ausgebildeten Lithiumvergiftung, die übereinstimmend alle Autoren schildern, sollen an Hand einer Tabelle wiedergegeben werden. (GERSHON und YUWILER, 1960).

Gastrointestinale Symptome

- 1) Anorexie
- 2) Schwindel
- 3) Erbrechen
- 4) Diarrhoe
- 5) Durst
- 6) Trockenheit im Mund
- 7) Gewichtsverlust

neuromuskuläre Symptome und Zeichen

- 1) allgemeine Muskelschwäche
- 2) Ataxie
- 3) Tremor
- 4) muskuläre Übererregbarkeit
 - a) Fascikulation (gesteigert beim Beklopfen der Muskeln)
 - b) fibrilläre Zuckungen (besonders der Gesichtsmuskeln)
 - c) klonische Bewegungen der gesamten Gliedmaßen
- 5) choreo-athetotische Bewegungen
- 6) hyperaktive Reflexe

Zentralnervensystem

- 1) Anästhesie der Haut
- 2) Inkontinenz von Stuhl und Urin
- 3) verwaschene Sprache
- 4) unklare Visionen
- 5) Schwindel
- 6) Taumeligkeit
- 7) epileptiforme Erscheinungen

psychiatrische Symptome

- 1) geistige Retardierung
- 2) Somnolenz
- 3) Verwirrtheit
- 4) ruheloses-gestörtes Verhalten
- 5) Stupor
- 6) Koma

cardiovaskuläre Symptome

- 1) Pulsunregelmäßigkeiten
- 2) Blutdruckabfall
- 3) EKG-Veränderungen
- 4) peripheres Kreislaufversagen
- 5) Kreislaufkollaps

verschiedene Symptome

- 1) Polyurie
- 2) Glycosurie
- 3) allgemeine Schwäche
- 4) Lethargie und Schlafbedürfnis
- 5) Wasserverarmung

Ergänzend dazu folgt eine weitere Tabelle, die die verschiedenen Stufen der Lithium-Intoxikationen und deren Symptome darstellt (GONZALES, 1968).

Die verschiedenen Stufen der Lithium-Intoxikationen und ihre Symptome

	Leichte Intoxikation	Schwere Intoxikation	Vollbild der Lithiumvergiftung
Verabreichte Lithiumdosis	gelegentlich schon bei kleinen Lithiumdosen von ca. 25 mÄqu pro Tag	große, über längere Zeit verabreichte Lithiumdosen, über 50 mÄqu pro Tag	sehr hohe Lithiummengen, zu geringe Kochsalzzufuhr
Lithiumkonzentration im Serum	0,5 - 2 mÄqu/l	meist über 2 mÄqu/l	meist 3-4 mÄqu/l
Toxische Erscheinungen Magen-Darmtrakt	Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Erbrechen, Diarrhoe	Erbrechen, Diarrhoe
ZNS	leichter Fingertremor, reversible EEG-Veränderungen	starker allgemeiner Tremor, Muskelschwäche, Ataxie, Schwindel, Dysarthrie, Ohrensausen	Muskelfaszikulieren, Hyperreflexie, Nyctagmus, epileptische Anfälle, Somnolenz, Verwirrtheit, Koma
Herz und Kreislaufsystem	Abflachung des EKG, Umkehr der T-Zacke in der 1. und 2. Ableitung	-	Herzstillstand
Niere	-	Polyurie, starker Durst	Oligurie, Anurie
Andere Organe	Struma		
Erforderliche Maßnahmen	vorübergehende Reduktion der Dosis	Absetzen des Lithiums für mehrere Tage	NaCl-Zufuhr, Infusionen, Nebennierenhormone, evtl. Dialyse

d) Pathologische Untersuchungsergebnisse

Aus dem Bericht von SCHOU (1967) über 8 schwere Vergiftungsfälle, auf die später noch genauer eingegangen wird, ist die folgende Beschreibung der pathologischen Organbefunde während der Intoxikation entnommen.

aa) ZNS

Das vollausgeprägte Vergiftungsbild wurde durch tiefe und anhaltende Bewußtlosigkeit gekennzeichnet. Bei 4 Patienten bestand der dringende Verdacht auf Hirnblutung; Ophthalmoskopie und Arteriographie ergaben jedoch keinen Hinweis auf raumfordernde Prozesse. 2 Patienten zeigten eine vorübergehende Nackensteifigkeit. Bei mehreren Patienten traten ein universeller Tremor und außerdem Anfälle von Tonuszunahme mit Extention der Extremitäten auf. Die Anfälle variierten von wenigen Sekunden bis circa 1/2 Minute. Sie kamen manchmal spontan, wurden aber oft auch durch Ansprechen oder Berühren ausgelöst. Eigentliche epileptische Anfälle mit universellen tonischen oder clonischen Krämpfen müssen als zufällige Erscheinungen beurteilt werden.

bb) Nieren

Kein Patient zeigte eine Urämie. Die Diuresen aller Patienten wurden nicht gemessen, eine Anurie scheint aber bei keinem der Kranken vorhanden gewesen zu sein. Bei 3 Patienten bestand eine vorübergehende Proteinurie, die mit Harnwegsinfekten und Leukocyten im Urin einherging. Für das Serum- Kreatinin fanden sich normale bis mäßig erhöhte Werte.

cc) Herz und Kreislauf

Vor der Vergiftung hatten alle Patienten einen normalen oder mäßig erhöhten Blutdruck. Unter der Intoxikation

zeigte keiner eine ausgeprägte Tendenz zu Blutdruckabfall oder Blutdruckanstieg.

dd) Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand war reduziert, aber doch bis zu einem gewissen Grad geregelt. Es bestand keine Neigung zu Acidose oder Alkalose. Die Atmung war periodisch unregelmäßig. Die meisten Patienten hatten leichtes Fieber.

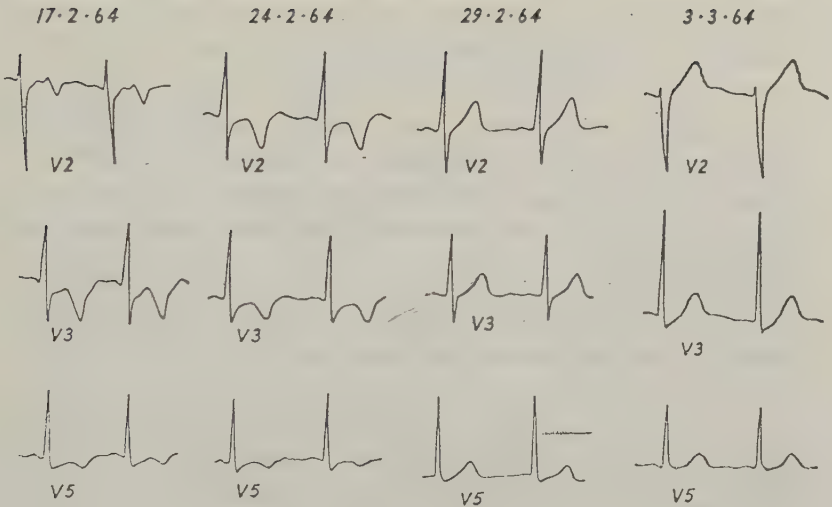
Bei den variierenden Symptomen läßt sich nicht mit Sicherheit sagen, welches Organsystem primär durch das Lithium geschädigt wurde, überwiegend waren es jedoch wohl die Nieren, Herz und Gehirn, und speziell die Nierenrinde als locus minoris resistentiae.

ee) EKG

SCHOU (1967) fand im EKG eines Patienten in der 1. Ableitung eine Negativität der T-Zacke; bei 3 Patienten stellte er eine Abflachung oder Umkehrung der T-Zacke in der 1. und 2. Ableitung fest. Ein Kranker entwickelte vor seinem Tod Vorhofflimmern und Arythmie mit Pulsdefizit.

Analog den Betrachtungen von RADOMSKI (1950) über Änderungen im EKG bei mit Lithiumsalzen vergifteten Tieren, fand VERBOV (1965) bei einer schweren Intoxikation ein anfangs pathologisch verändertes EKG, das eine deutliche Zunahme der T-Zacken-Amplitude, eine Senkung des ST-Segments und eine Ausweitung des QRS-Komplexes aufwies.

Die folgenden Serien-Elektrokardiogramme zeigen die oben angeführten Veränderungen.



Die beiden Aufzeichnungen vom 17.2.64 und vom 24.2.64 zeigen das pathologisch veränderte EKG. Am 29.2.64 wurde wieder ein normales EKG geschrieben.

McKUSICK (1950) nahm an, daß die EKG-Veränderungen eine Folge der Lithium-Wirkung auf die Kalium-Konzentration des Herzmuskels und des extrazellulären Wassers oder auf das Verhältnis beider seien.

ff) EEG

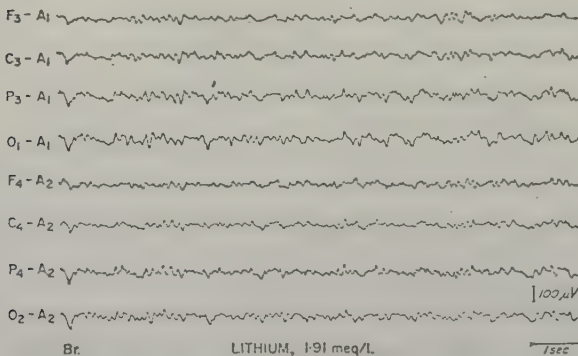
SCHOU (1967) untersuchte elektroencephalographisch 3 Patienten. In der akuten Vergiftungsphase fand sich keine normale Aktivität, die Kurven waren vollständig beherrscht von theta- oder delta-Aktivität. Dann kam es zur Ausbildung

von sharpwaves, und mit dem Abklingen der Vergiftungen entstand eine Periode von delta-Aktivität, zeitgleich mit dem Auftreten von alpha-Aktivität.

STRET (1965) fand bei seinen Untersuchungen eine Verlangsamung des dominanten Rhythmus auf 6-7 c/s und ein leichtes Ansteigen der Amplitude.

Diese Beobachtungen machte auch MAYFIELD (1966). Er stellte weiter fest, daß die Änderungen im EEG mit steigendem Serum-Lithium-Spiegel zunahmen. Die Zunahme der Amplitude steigerte sich und der Hintergrundrhythmus wurde zusehends disrhythmischer.

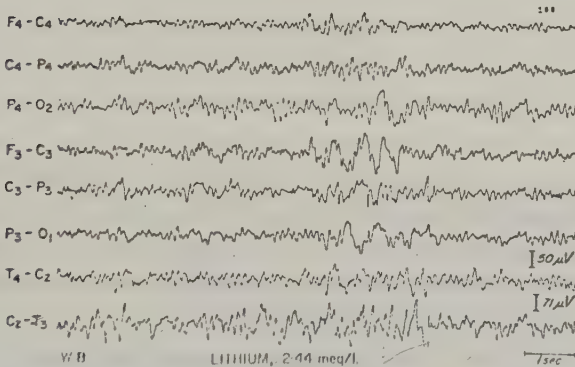
Vollausgeprägte Lithium-Wirkung. Verlangsamung und Disorganisation des Hintergrundrhythmus.



Die Verlangsamung des dominanten Rhythmus ging mit dem Auftreten von willkürlich verteilter theta- und delta-Aktivität einher. Dies wurde begleitet von einer Zunahme der beta-Aktivität und einer entsprechenden Abnahme der alpha-Aktivität.

Bei allen Patienten fanden sich zu einem bestimmten Zeitpunkt Aufzeichnungen mit manifester diffuser Verlangsamung, Erweiterung des Frequenzspektrums, Disorganisation des Hintergrundrhythmus und generalisierender Potentiation.

Vollausgeprägte Lithium-Wirkung, Erweiterung des Frequenzspektrums.



MAYFIELD bemerkt, daß solche schwerwiegenden Veränderungen im EEG nur auf einer, vom Lithium hervorgerufenen, Änderung im Ionenaustauschmechanismus speziell im ZNS beruhen können.

gg) Blut

Die Annahme, daß ein Zusammenhang zwischen der Serum-Lithium-Konzentration und dem Schweregrad der Intoxikation besteht (SCHOU, 1967) scheint nicht immer zutreffend zu sein. Vielmehr ergab sich, daß teilweise bei deutlichen Intoxikationserscheinungen und normaler therapeutischer Dosis niedrige Serumwerte und bei Fehlen von

Intoxikationssymptomen und niedriger Dosierung abnorm hohe Blutkonzentrationen zu beobachten waren (KAPPLINGHAUS, 1958).

Da die Wirkung des Lithiums intrazellulär ist, ist die Bestimmung des Plasmaspiegels weniger aussagekräftig als das direkte klinische Erscheinungsbild (WILLIAMSON, 1966).

Es ist daher ratsam, vor allem auf Elektrolytveränderungen zu achten (MAGGS, 1963).

Untersuchungen über toxische Serum-Lithium-Werte sind im Gange. Die folgenden Werte der einzelnen Autoren sollen nur einen Hinweis darauf geben, bei welcher Konzentration mit Intoxikationen zu rechnen ist.

SCHOU (1967) betrachtet einen Serum-Lithium-Spiegel von 1,6 mN oder höher als Zeichen für auftretende Intoxikationen. LINDHEIMER (1966) setzt den Lethalwert mit 5-6 mÄqu Li/l an. Er bemerkt, daß die Relation zwischen Dosis und Plasmaspiegel und die Stabilität des letzteren wichtiger ist als die absoluten Werte.

TRAUTNER (1955) gibt einen Gefahrenspegel von etwa 3 mÄqu Li/l Plasma und den Lethalspiegel zwischen 4 und 5 mÄqu Li/l an.

Es ist darauf zu achten, daß die Serum-Li-Konzentration sich innerhalb von 1-2 Tagen halbiert.

e) Intoxikationsprophylaxe

Nach SCHOU (1967) soll die Prophylaxe einer Lithium-Intoxikation im wesentlichen auf folgenden 3 Punkten basieren:

- 1) Ausschluß von ungeeigneten Patienten
- 2) passende Dosierung
- 3) laufende Kontrollen während der Behandlung

Eine Klinikaufnahme ist unbedingt erforderlich, damit eine klinische und labormäßige Untersuchung gewährleistet ist. Voruntersuchungen sind nötig mit der Bestimmung des

Serum-Kreatinins, der Blutsenkung, des Blutdrucks, des Elektrokardiogramms und des Urins auf Eiweiß und geformte Elemente. Nierenfunktionsproben sind in Form der renalen Lithium-Clearance auszuführen.

Es ist bei der Festlegung der Dosierung auf den körperlichen Zustand des Patienten, auf Gewicht und Alter zu achten, und es ist zu berücksichtigen, wie der Patient frühere Lithiumdosen toleriert hat. Ständige Serum-Lithium-Bestimmungen sind sehr wichtig. Unter andauernder Lithium-Therapie müssen der Kranke selbst oder dessen Angehörige über die klinischen Symptome einer auftretenden Vergiftung informiert werden. Schließlich muß während der Behandlung für eine ausreichende Natriumzufuhr gesorgt werden.

f) Therapie einer Intoxikation.

Gegen Lithium-Vergiftungen ist kein spezifisches Antidot bekannt. COATS (1957) nennt 5 Prinzipien auf denen die Therapie einer Vergiftung basieren soll:

- 1) Sofortiges Absetzen des Medikamentes, sobald erste Vergiftungszeichen manifest werden.
- 2) Begünstigung der Diurese, da ein Patient mit Intoxikationssymptomen Gefahr läuft schnell leichte Anzeichen von Dehydratation zu entwickeln, die mit einer Abnahme des Urinvolumens einhergehen. Es ist wichtig, dem Patienten oral oder intravenös Flüssigkeit zuzuführen.
- 3) Begünstigung der zellulären Kalium-Aufnahme, wobei das Kalium in milden Vergiftungsfällen oral gegeben werden kann.
- 4) Versorgung mit Kalorien, da die Vergiftung mit einer Ketose einhergehen kann. Man gibt oral oder intravenös Glucoseinfusionen, nicht weniger als 200 gr Glucose innerhalb von 24 Stunden. Gewöhnlich wird zusätzlich Insulin verabreicht. Diese Therapie korrigiert nicht

nur die Ketose, sondern beschleunigt auch die zelluläre Kalium-Aufnahme und als Folge den zellulären Lithium-Verlust.

5) Korrektur der Acidose

Bei schweren Vergiftungsfällen ist es erforderlich eine Natrium Bicarbonat-Lösung zu verabreichen. Zur Vermeidung einer Alkalose muß die Menge genau dosiert werden.

Ergänzend zur COAT's Therapie nennt SCHOU (1967) noch regelmäßige Röntgenkontrollen der Lunge, Sorge für freie Luftwege, Lungenphysiotherapie und Infektionsprophylaxe. Neuerdings wird bei starker Nierenschädigung das Dialyseverfahren angewandt (GONZALES, 1968).

g) Kasuistik

1950 berichtete ROBERTS über eine Intoxikation mit Lithium-Citrat, die ad exitum führte:

Einer 57-jährigen Patientin, die sich seit 3 Jahren in einem manischen Zustand befand, wurden 20 grains (=1294,0mg) Lithium-Citrat 3 mal täglich gegeben. Unter dieser Behandlung war sie eine Woche lang etwas ruhiger, aber dann erbrach die Patientin, wurde ataxisch und verwirrt. Die Behandlung mit Lithium-Citrat wurde sofort unterbrochen. Innerhalb von 24 Stunden erlitt die Kranke einen großen epileptischen Anfall. Nach einer kurzen Besserung im Befinden hatte sie erneut einen epileptischen Anfall und 4 Stunden später traten in einer Stunde 5 Anfälle auf. Unter der Gabe von Paraldehyd blieben zwar weitere Anfälle aus, aber die Patientin geriet in einen Zustand tiefsten Comas.

Um den Kreislauf zu stabilisieren wurden Nikethamid und Infusionen verabreicht und eine Sauerstoffbeatmung eingeleitet. Prophylaktisch wurden 100.000 E Procain-Penicillin gegeben.

Die Temperatur blieb auf 100°F ($= 37.7^{\circ}\text{C}$), die Pulsfrequenz betrug 112 bis 130/Minute. Im Urin fand sich eine mäßige Albuminwolke, aber kein Zucker.

Am Ende des 9. Tages nach Absetzung von Lithium-Citrat verschlechterte sich der Kreislauf schnell. Der Puls wurde irregulär und volumenarm, die Temperatur stieg auf 105.5°F ($= 39.7^{\circ}\text{C}$) an. Die Behandlung, die zuvor eine Besserung bewirkt hatte, schlug fehl und die Patientin verstarb.

Der Obduktionsbefund erbrachte keine Klärung der Todesursache. Es fanden sich keine Hinweise für cerebrale Oedeme und Thrombosen, für eine Pneumonie oder eine kardiovaskuläre Erkrankung. Die Nieren waren makroskopisch normal, obwohl der post mortem erhaltene Urin eine beträchtliche Menge von Albumin enthielt. Als einzig mögliche Todesursache wurde eine Vergiftung auf Grund von Lithium-Citrat angenommen.

Bemerkenswert ist, daß kein Natriumsalz gegeben wurde und sich daher unter Umständen die toxische Wirkung des Lithium-Ions steigerte.

1965 berichtet VERBOV über eine Vergiftung mit Lithium-Carbonat:

In comatösem Zustand wurde eine 51jährige Patientin stationär aufgenommen. Aus der Vorgeschichte ergab sich, daß sie an rezidivierenden Anfällen von Schizophrenie und depressiven Symptomen litt. Bis zu ihrer Aufnahme hatte sie regelmäßig 3 mal täglich 50 mg Chlorpromazin Tabletten und 4 mal täglich 250 mg Li_2CO_3 trotz fortschreitenden Gewichtsverlusts eingenommen.

Sie war fieberig ($101.6^{\circ}\text{F} = 38.6^{\circ}\text{C}$), comatös, abgemagert, hatte eine sehr trockene Haut und zeigte eine Lähmung der unteren Gliedmaßen mit gesteigerten Reflexen. Nackensteifigkeit war nicht vorhanden, der Augenhintergrund war normal. Puls: 96/Minute, regelmäßig; RR 90/60 mm Hg.

Eine Lumbalpunktion ergab keine pathologischen Befunde.

Die Therapie wurde mit Kochsalzlösungen, 4,3 %iger Dextrose-lösung, Penicillin und Vitaminen begonnen. Die Bewußtseinslage der Patientin besserte sich. Als sie etwa 3 Monate später entlassen werden konnte, befand sie sich in euphorischem Zustand, hatte einen leicht ataktischen Gang, Tremor der rechten unteren Extremität und lebhaftes Gliedmaßenreflexe. Bei einer späteren Kontrolluntersuchung zeigte sie weitgehende Besserung.

Klinische Untersuchungen während des Krankenhausaufenthaltes:

Datum	Harnstoff im Blut mg/100 ml	Serum-Elektrolyte mÄqu/l			
		K	Na	Cl	Li
7.2.64	208	5.3	131	99	4.5
8.2.64	196	3.9	131	110	3.2
11.2.64	-	4.2	168	142	0.6
13.2.64	-	3.8	162	131	-
14.2.64	-	-	-	-	0.1
18.2.64	72	3.1	156	129	0*
20.2.64	69	3.2	158	125	-
21.2.64	-	-	-	-	0.2 +
25.2.64	34	3.9	150	108	0*
28.2.64	-	4.4	140	106	0*+
3.3.64	26	4.0	139	102	0*+
8.4.64	25	3.9	139	103	-

*nicht größer als 0,03

+ Sammelurin

Im vorliegenden Fall bestand ein enger Zusammenhang zwischen der Schwere der Intoxikation und der Serum-Lithium-Konzentration.

COATS (1957) beschreibt 6 Fälle von Lithiumvergiftung, die mehr oder weniger schwer verliefen. In der folgenden Darstellung sollen besonders die ermittelten klinischen Werte hervorgehoben werden.

Fall 1:

Ein 29jähriger Patient, der wegen einer chronischen Manie mit Lithium in unbekannter Menge behandelt worden war, zeigte bei der Aufnahme Verwirrtheit, Inkontinenz, Ataxie, Muskelzuckungen an den Händen und im Gesicht, zeitweise auch an Armen und Beinen. Seine Haut war trocken, die periphere Durchblutung schlecht und die Extremitäten kalt.

RR 110/70; Puls 78/Minute; Atmung unregelmäßig; die rectale Temperatur betrug 98,8°F (=38,2°C).

Plasmaelektrolytkonzentrationen: Natrium: 145 mÄqu/l;
Kalium: 4,2 mÄqu/l; Lithium: 3,6 mÄqu/l.

Er wurde mit Glukose- und Kaliumchloridlösungen behandelt. Bei seiner Entlassung wurden folgende Werte festgestellt: Natrium: 142 mÄqu/l; Kalium: 4,2 mÄqu/l; Lithium: 1,8 mÄqu/l.

Fall 2:

Eine 65jährige Patientin war wegen einer persistierenden Manie 3 mal täglich mit 21 mÄqu Lithium-Citrat behandelt worden. Da keine Besserung zu erzielen war, erhielt sie 2 mal täglich 75 mg Chlorpromazinhydrochlorid zusätzlich. Am 4. Tag nach Behandlungsbeginn wurde sie schläfrig und wenige Stunden später comatös, so daß sie stationär aufgenommen werden mußte. Sie zeigte Inkontinenz von Urin und Stuhl, außerdem Muskelzuckungen an Armen und Beinen. Dazu war sie stark dehydriert mit schwacher peripherer Zirkulation. RR 90/60; Puls 80/Min.; Temperatur 99,3°F (= 36,2°C) (rectal).

Plasmaelektrolytkonzentrationen: Na: 158 mÄqu/l;
K: 4,0 mÄqu/l; Li: 2,9 mÄqu/l.

Die Behandlung bestand aus der Gabe von Glucose- und Kaliumchloridlösungen. Zusätzlich wurden 40 E löslichen Insulins gegeben.

Der komatöse Zustand besserte sich am folgenden Morgen und die Patientin erlangte wieder das Bewußtsein.

Nach nochmaligen Infusionen konnte sie mit einem Lithium-Gehalt von 2,3 mÄqu/l, frei von toxischen Symptomen, entlassen werden.

Fall 3:

Eine 73jährige Patientin war mit 14 mÄqu Lithium-Citrat 3 mal täglich über 6 Monate hin behandelt worden. Sie litt an einer altersbedingten Verwirrtheit. Anfänglich hatte sie gut auf die Therapie angesprochen, wurde aber plötzlich zunehmend verwirrt und fiel schließlich ins Coma.

Bei der klinischen Aufnahme reagierte sie nicht auf schmerzhafte Reize; Patellar- und Plantarreflexe waren schwach ausgeprägt; die Pupillenreflexe träge. Ihre Extremitäten waren kalt und zyanotisch, die Haut trocken und faltig. Im Gesicht und an den Händen zeigten sich Muskelzuckungen. Es bestand eine Inkontinenz von Urin und Stuhl. RR 105/70; Puls 64/Min; Temp. 99,4°F (=37,4°C). Die Atmung entsprach dem Cheyne-Stokes Typ.

Plasmaelektrolytkonzentrationen: Na: 155 mÄqu/l; K: 3,8 mÄqu/l; Li: 3,5 mÄqu/l.

Blutzucker: 180 mg/100 ml; im Urin fanden sich Spuren von Zucker. Die Patientin wurde mit Glucose- und Insulinhaltigen Infusionen behandelt. Es ergaben sich folgende Werte: Natrium: 154 mÄqu/l; Kalium: 3,8 mÄqu/l; Lithium: 1,7 mÄqu/l. Ihr Zustand besserte sich merklich und am 5. Tag nach der Aufnahme war sie völlig bei

Bewußtsein. Der Plasma-Lithium-Spiegel war auf 0,4 mÄqu/l abgefallen und alle Vergiftungssymptome waren verschwunden.

Fall 4:

Eine 45jährige Patientin wurde in einem Zustand großer Verwirrtheit stationär aufgenommen. Sie war 3 mal täglich mit 2l mÄqu Lithium-Citrat wegen einer Manie behandelt worden. Bei der Untersuchung war sie ataktisch und hatte Muskelzuckungen an den Händen und im Gesicht. Die Atmung war irregulär und mühsam, die Extremitäten kalt und leicht zyanotisch. RR 100/120.

Plasmaelektrolyte: Na: 142mÄqu/l; K: 3,8 mÄqu/l; Li: 4,2 mÄqu/l.

Die Therapie bestand aus Glukoseinfusionen mit 60 mÄqu KCl/l. Der klinische Zustand der Patientin besserte sich schnell und sie konnte mit einer Plasma-Lithium-Konzentration von 1,8 mÄqu/l entlassen werden.

Fall 5:

Ein 37jähriger Patient war mit einer unbekannten Lithiummenge, die er vermutlich auch unregelmäßig eingenommen hatte, wegen einer chronischen Manie behandelt worden. Bei seiner Hospitalaufnahme war er stark ataktisch und verwirrt. Er hatte mehrere Tage nichts gegessen und etwa 30 Pfund an Gewicht verloren. Die Untersuchung ergab einen kachektischen Zustand mit trockener Haut und kalten Extremitäten. RR 100/70; Puls 75/Minute; Temperatur (rektal) 99,5°F = 37,5°C. Er hatte ein ausgeprägtes Durstgefühl und eine starke Hlyurie, war aber kontinent. Große Muskelzuckungen bestanden nicht.

Plasmaelektrolyte: Na:148 mÄqu/l; K:4,0 mÄqu/l; Li:4,2 mÄqu/l.

Unter einer Infusionstherapie sank die Plasma-Lithium-Konzentration auf 3,8 mÄqu/l ab. Während der ersten 24 Stunden schied der Patient 6,7 l Urin mit einem spezifischen Gewicht von 1.002 aus. Innerhalb von 3 Tagen bekam er 13 l Infusionslösung zugeführt. Die Lithium-Konzentration im Plasma betrug 1,9 mÄqu/l. Der Blutdruck stieg auf einen Wert von 155/90 an und der Patient war beschwerdefrei. Bei der Entlassung betrug die Lithium-Konzentration im Plasma 0,2 mÄqu/l.

Fall 6:

Eine 65jährige Patientin hatte viele Monate lang 14 mÄqu Lithium-Citrat 3 mal täglich gut vertragen. Sie litt an einer periodisch wiederkehrenden Manie. Während einiger heißer Tage begann sie plötzlich zu erbrechen und wurde ataktisch. Bei der klinischen Untersuchung hatte sie leichte Muskelzuckungen an den Händen und im Gesicht. RR 118/80; Puls 70/Minute und regelmäßig; die periphere Durchblutung war gut. Die Patientin war verwirrt, aber nicht komatös und hatte eine leichte Diurese. Plasmaelektrolytkonzentration: Na:147 mÄqu/l; K:4,0 mÄqu/l; Li:2,3 mÄqu/l. Der Blutzuckerwert betrug 160 mg/100 ml.

Sie wurde flüssig ernährt und erhielt zusätzlich 10 E Insulin und 1g KCl 3 mal täglich. 3 Tage später war sie frei von toxischen Symptomen und konnte entlassen werden.

COATS betont, daß nicht alle Fälle von Lithiumvergiftung einer klinischen Behandlung bedürfen. Oftmals genüge es schon, das Medikament einige Tage abzusetzen um die toxischen Symptome zum Abklingen zu bringen.

1964 schildert GLESINGER einen Vergiftungsfall, der zum Tod des Patienten führte:

Ein 45jähriger Patient war ruhelos, verwirrt, kaum zu bändigen und wirkte störend auf die anderen Patienten. Am 4.2.1950 wurde die Lithium-Therapie mit 20 grains (=1294,0 mg) Lithium-Citrat 3 mal täglich begonnen. 12 Tage später trat eine Besserung im Befinden auf. Dann wurde er plötzlich leicht niedergeschlagen und man reduzierte die Lithiumdosis um die Hälfte. Am 18.2. wurde er ataktisch und unruhig; gegen Abend erlitt er einen epileptischen Anfall, dem während der Nacht 2 weitere Anfälle folgten. Am nächsten Tag war er verwirrt, weigerte sich zu essen und mußte künstlich ernährt werden. Später wurde diese Ernährung auf Grund von intraoralen und intranasalen Verletzungen unmöglich. Er erhielt Analeptika und Sauerstoffbeatmung. Dennoch verschlechterte sich sein Befinden. Generalisierende Schwäche und unkontrollierbare Muskelbewegungen traten auf. Der Patient kam am 1.3.1950 ad exitum.

Obduktionsbefund: Makroskopische Verdickung der Arachnoidea des parietalen Lobus. Histologische Befunde: Ausgeprägte Segmentation des Herzmuskelgewebes, mäßige interstitielle Fibrose; einige Pyramidenzellen des Cortex zeigten einen Verlust an Nissl Schollen und Nucleoli; Lymphozyten und polymorphkernige Zellen umgaben hyperämische Kapillaren; in den Nieren fand sich eine Blutstauung. GLESINGER bemerkt ausdrücklich, daß der Patient kochsalzarm ernährt wurde und zweifellos an einer Encephalopathie litt.

LINDHEIMER (1966) schildert einen Fall von leichterem Vergiftung:

Eine 51jährige Patientin litt an Schlaflosigkeit und Hyperaktivität. Sie sprach ständig, glaubte sich von ihrem Ehemann betrogen und war hochgradig eifersüchtig.

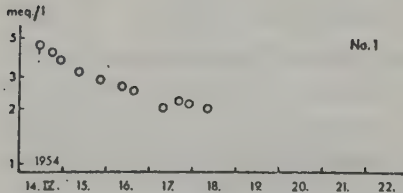
Die Diagnose lautete manisch-depressive Psychose, manische Phase. Sie erhielt 4 Kapseln mit Li_2CO_3 täglich. Am 4. Tag lag der Blut-Lithium-Spiegel bei 0.7 mÄqu/l; am 8. Tag hatte die Patientin epigastrische Beschwerden, die sich zu Nausea und Apathie während der folgenden Tage steigerten. Die Medikation wurde sofort unterbrochen und 48 Stunden später waren die toxischen Symptome verschwunden. Die manischen Zeichen waren ebenfalls zurückgegangen und die Patientin wurde mit einem Plasma-Lithium-Spiegel von 0,4 mÄqu/l entlassen.

SCHOU (1967) berichtet über 8 Vergiftungsfälle bei manisch-depressiven Patienten. 3 Intoxikationen verliefen tödlich. Leider fehlt eine ausführlich Darstellung der klinischen Verlaufsform, so daß im wesentlichen nur auf Dosierung, Labor- und Obduktionsbefunde eingegangen werden kann.

Fall 1:

Eine 71jährige Patientin erhielt pro Tag 1.800 mg Li_2CO_3 . 3 Monate früher hatte die Patientin einen Cerebralinsult mit Hemiplegie erlitten.

Serum-Lithium-Konzentrationen:



Abszisse: Datum; Ordinate: Serum-Lithium(logarithmische Skala!)

Der Sektionsbefund ergab eine ausgeprägte Gefäß-sklerose in der Niere.

Vor der Lithiumbehandlung war der Blutharnstoff normal gewesen. Es fanden sich bronchopneumonische Veränderungen und ein Lungenödem. Eine ältere Zyste im corpus striatum wies auf den Insult hin, außerdem fand sich in der pons eine Erweichungszyste, die ungefähr zum Zeitpunkt der Lithiumvergiftung aufgetreten sein mußte. In einer Probe der Spinalflüssigkeit, die nach dem Tode entnommen worden war, betrug die Lithium-Konzentration 1,0 mN.

Lithium-Gehalt der Gewebsschnitte in mÄqu/kg Naßgewicht:

Haut	1,3	Nierenrinde	1,8
Fett	0,0	Myocard	2,1
Muskel	2,0	Lungengewebe	1,6
Knochen	4,1	Pankreas	1,6
Nebenniere	1,2	Dünndarmwand	1,5
Leber	1,0	<u>Genirn</u>	
Milz	1,3	graue Substanz	1,2
Aortenwand	1,7	weiße Substanz	1,6

Fall 2:

Behandlungsdauer	Li_2CO_3 / Tag (mg)
18.4.-9.5.1961	1800
10.5.- 11.5.1961	900

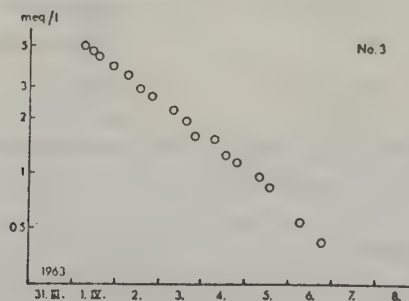
Der Serum-Lithium-Spiegel betrug bei der 52-jährigen Patientin am 2.Mai 1.8 mÄqu/l und am 9.Mai 3.4 mÄqu/l. Vor der Lithiumvergiftung fanden sich keine Hinweise für eine gestörte Nierenfunktion. Es ist anzunehmen, daß sich innerhalb von 3 Wochen die kumulierende Wirkung des Lithiums manifestierte.

Fall 3:

Behandlungsdauer	$\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{Tag (mg)}$
1954 - 1963	900
23.3.-31.3.1963	1800

Bei der 77jährigen Patientin lagen keine Angaben über den Blutharnstoff oder das Serumkreatinin vor. Bekannt war aber, daß sie Lithium schon in kleinen Mengen schwer tolerierte. Während der Vergiftung war sie subfebril, hatte Leukozyten im Urin und eine beschleunigte Senkung von mehr als 60 mm. Vermutlich litt sie an einer Infektion der ableitenden Harnwege.

Serum-Lithium-Konzentrationen:



Fall 4:

Behandlungsdauer	$\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{Tag (mg)}$
8.3.-13.3.1963	900
14.3.-18.3.	1800
19.3.-23.3.	900
24.3.- 5.4.	1350

Bei dem 59jährigen Patienten wurde am 7.4.1963 - seinem Todestag - eine Serum-Lithium-Konzentration von 2.0 mÄqu/l festgestellt. Der Serum-Kreatininwert betrug 1.4 mg/100 ml. Auch in diesem Fall liegt der Verdacht auf eine Nierenunterfunktion nahe.

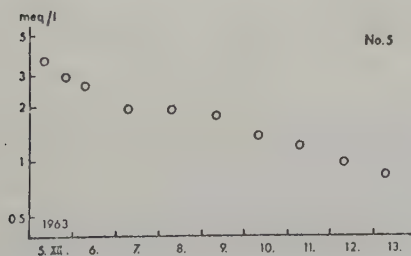
Die Sektion ergab eine Bronchopneumonie und ein Lungenoedem. Im Gehirn fanden sich ältere Erweichungsherde.

Fall 5:

Behandlungsdauer	$\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{Tag (mg)}$
25. - 27.11.1963	1500
28.11. - 1.12.	1800
2.12. - 3.12.	900

Bei der 62jährigen Patientin war bekannt, daß sie Lithiumdosen schlecht tolerierte. Vor der Behandlung hatte sie an einer Harnwegsinfektion gelitten, eine Senkung von mehr als 30 mm, einen Serumkreatinin-Wert von 1.4 mg/100 ml und einen mäßig erhöhten Blutdruck gehabt. Eine Nierenbiopsie, die während der Vergiftung vorgenommen wurde, zeigte mittelschwere artero- und arterio-sklerotische Gefäßveränderungen. Es ist anzunehmen, daß auf Grund der schlechten Nierenfunktion die angewandte Lithiumdosis zur Intoxikation führte.

Serum-Lithium-Konzentrationen:



Fall 6:

Behandlungsdauer	$\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{Tag}(\text{mg})$	Serum-Lithium (mÄqu/l)
1963 - 1965	600	22.2 : 2.3
23.1.-4.2.1965	900	24.2 : 1.9
5.2.-18.2.	750	3.4 : 0.3
19.2. - 20.2.	600	

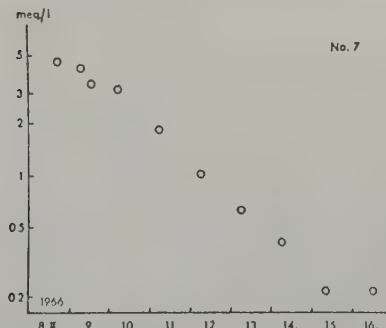
Die 60jährige Patientin wurde mangelhaft untersucht. Es war bekannt, daß sie Lithium schlecht tolerierte und unter der Behandlung stark abmagerte.

Fall 7:

Behandlungsdauer	$\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{Tag}(\text{mg})$
1956 - 1965	900
27.12.1965 - 7.2.1966	1800

Der 28-jährige Patient hatte 9 Jahre lang Lithium gut toleriert. Eine Nierenunterfunktion konnte bei ihm nicht festgestellt werden. Die hohe Dosierung hätte wahrscheinlich bei den meisten Kranken zur Intoxikation geführt. Während der 2. Behandlungsperiode entwickelte er jedoch plötzlich bei einem Serum-Lithium-Gehalt von 1.9 mN deutliche Prodromalsymptome.

Serum-Lithium-Konzentrationen:

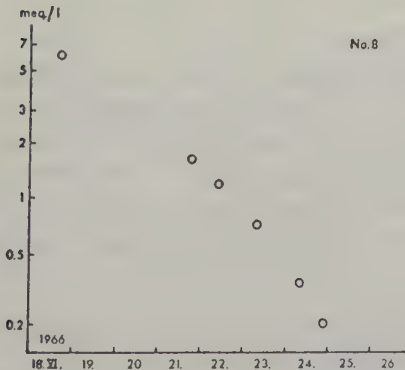


Fall 8:

Eine 57jährige Patientin hatte wöchentlich Lithium-tabletten in unbekannter Menge eingenommen. Während dieser Zeit hatte sie einen Gashahn geöffnet, entweder in suizidaler Absicht oder in einem Zustand geistiger Verwirrtheit. Es scheint, ohne den psychologischen Hintergrund zu betrachten, klar, daß sie eine Überdosis Lithium zu sich genommen hat, und daß das der Grund für die schwere Vergiftung war. Anzeichen für eine Harnwegsinfektion sind in diesem Zusammenhang von sekundärer Bedeutung.

Die Sektion ergab eine Atelektase, eine Bronchopneumonie und ein Lungenödem.

Serum-Lithium-Konzentrationen:



h) Toxische Wirkung von Li_2CO_3 bei einer Schwangeren und dem Neugeborenen.

WILBANKS (1970) berichtet, soweit bekannt, als erster von einer Lithiumvergiftung, die bei einer Mutter und ihrem Neugeborenen auftrat.

Bei der 30jährigen Patientin, 3. para, 4. gravida, war seit 8 Jahren eine manisch-depressive Psychose bekannt, die krisenhaft nach der Geburt jedes ihrer drei Kinder eingesetzt hatte.

Im 4. Schwangerschaftsmonat traten manische Symptome auf, die eine stationäre Aufnahme einen Monat vor dem errechneten Geburtstermin erforderlich machten. Die tägliche Lithiumgabe betrug zunächst 900 mg Li_2CO_3 , später wurde die Dosis auf 1200 mg Li_2CO_3 erhöht.

3 Tage vor der Entbindung entwickelte sich eine leichte Diarrhoe, und die Patientin litt unter dem Gefühl betäubt zu sein. Der Geburtsverlauf war komplikationslos, das gesunde Neugeborene erhielt die Apgar Note 9. Wenig später fielen bei dem Neugeborenen ein lautes Systolikum, eine zunehmende Zyanose und ein schlaffer Muskeltonus auf. Der Serum-Lithium-Spiegel betrug 2,4 mÄqu/l, fiel aber innerhalb von 13 Tagen auf 0,7 mÄqu/l ab. Unter Behandlung im Sauerstoffzelt verschwanden die Symptome einer Lithiumvergiftung in wenigen Tagen. Die weitere Entwicklung des Kindes war unauffällig.

Bei der Mutter nahm die Bewußtseinstörung während der ersten 24 Stunden nach der Geburt immer mehr zu. Als weitere Vergiftungszeichen traten Diarrhoe, Stuhl- und Urin-Inkontinenz auf. Der Serum-Lithium-Wert stieg von 0,15 - 1,0 mÄqu/l auf 3,4 und 4,4 mÄqu/l. unmittelbar nach der Geburt an. Als therapeutische Maßnahme wurde eine forcierte Diurese eingeleitet. Nach 3 Tagen war kein Lithium mehr im Serum nachweisbar, und nach 8 Tagen

klarte das Bewußtsein dauerhaft auf.

WILBANKS nimmt an, daß die Ursache der Vergiftung nicht an einer Lithiumüberdosierung lag, sondern an hämodynamischen und metabolischen Änderungen, die durch die Geburt bedingt waren.

Um weiteren Vergiftungen bei graviden, manisch-depressiven Patientinnen vorbeugen zu können, empfiehlt der Autor Lithium nur mit größter Vorsicht anzuwenden.

3) Andere Lithium-Vergiftungen

a) Lithium-Chlorid

aa) Allgemeines

Lithium-Chlorid ist geschmacklich dem Kochsalz sehr ähnlich; daneben besitzt es für die meisten Menschen noch eine schwächere, saure Komponente. Auf Grund des vorwiegend salzigen Geschmacks aber wurde es zum Würzen der Speisen bei kochsalz-armer Ernährung verwendet.

Da Natrium bei der Wasserretention eine entscheidende Rolle spielt, wäre der Ersatz von Natrium-Chlorid durch Lithium-Chlorid auch beim Oedemkranken angezeigt. Um allerdings nennenswerte Natriummengen ersetzen zu können, müßte man Lithium-Chlorid in einer Dosis geben, die bereits im toxischen Bereich liegt (ENGELHARDT, 1962).

Der teilweise tödliche Ausgang der Lithium-Chlorid-Vergiftungen, die später ausführlich beschrieben werden, ist darauf zurückzuführen, daß bei gleichzeitigem Kochsalzentzug Lithium-Dosen verabreicht wurden, die 10 mal so hoch oder noch höher waren, als die aus therapeutischen Gründen angewandten Mengen von täglich 0,4 g Lithium, was 4,5 g Lithium-Chlorid entspricht.

bb) Experimentelle Untersuchungen zur Giftigkeit von Lithium-Salzen als Kochsalzersatz am Menschen

TALBOTT (1950) führte mehrere Untersuchungen mit Lithium-Salzen als Kochsalzersatz durch.

- 1) 14 gesunde Personen erhielten 1,56g Lithium-Karbonat = 1,87 g Lithium-Chlorid täglich. Bei einem Lithium-Spiegel im Serum unter 0,7 mÄqu/l wurden keine Ver-

giftungssymptome beobachtet; einige Patienten, deren Serum-Lithium-Wert höher lag, klagten über gastrointestinale Störungen und Schläfrigkeit.

- 2) Patienten, die an den verschiedensten Krankheiten wie Diabetes mellitus und Herzdekompensation litten, bekamen Lithium-Karbonattabletten, deren Menge 2,2 bis 4,6 g LiCl entsprachen.

Die ermittelten Serumelektrolytwerte dieser Patienten werden in der folgenden Tabelle wiedergegeben. Leider macht TALBOTT keine Angaben über die angewandten Nachweismethoden.

Experimentelle Beobachtungen der Serumelektrolyte bei Krankenhauspatienten

Patient	Dauer der Lithium- Einnahme	(Tage)	Gesamtmenge an Lithium-Carbonat	(g)	maximale Elektrolyt- konzentration	Symptome
					$\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$	
					Lithium	Natrium
1.	7	27	3.6	134.5		Gastrointestinale Störung
2.	8	15	3.2	132.5		Depression
3.	5	15	2.9	135.0		keine
4.	7	18	0.1	138.0		keine
5.	13	42	...	141.5		Gastrointestinale Störung
6.	15	55	1.2	131.0		Anorexie, Tremor
7.	5	15	2.3	127.0		Tremor
8.	12	36	3.9	140.5		Gastrointestinale Störung, Tremor
9.	19	57	2.4	134.0		keine
10.	3	9	1.9	137.5		keine
11.	14	42	1.7	130.5		keine

2 Patienten klagten über gastrointestinale Störungen, 1 Patient über Tremor, 1 Patient über Anorexie und 1 Patient über gastrointestinale Störungen und Tremor. Die höchsten Serum-Lithium-Werte lagen zwischen 2,3 und 3,9 mÄqu/l. Bei allen Patienten klangen die Beschwerden innerhalb von 5 Tagen nach Absetzen der Lithiummedikation ab.

- 3) Nachdem einige Todesfälle unter Lithiumeinnahme bekannt geworden waren, untersuchte TALBOTT (1950) die Serumelektrolytwerte der Patienten, bei denen eine Lithiumvergiftung vermutet wurde. Angaben über die Nachweismethoden wurden nicht gemacht.

Experimentelle Beobachtung der Serumelektrolyte bei Patienten, mit vermutlicher Lithiumvergiftung.

Patient	Alter (Jahre)	Serum-Elektrolyt- Werte mgm/l			Bemerkungen
		Lithium	Natrium	Kalium	
1	...	0.4	134.0	...	
2	52	1.4	119.0	...	Herz-u. Kreislaufstörungen, Nierenleiden Beobachtungen nach 5 Tagen
3	76	0.6	118.5	6.4	Herz- u. Kreislaufstörungen, Nierenleiden
4	67	0.4	149.5	5.6	Herzleiden mit erhöhtem Blutdruck
5	...	0.2	136.0	...	Herzleiden mit erhöhtem Blutdruck
6	...	0.2	140.0	...	Hypertonie
7	19	0.7	132.0	...	Hypertonie
8	42	1.9	137.0	...	Maligner Hypertonus Rheumatisch bedingtes Herz- leiden
9	46	0.5	133.0	6.8	Hypertonie
		0.5	134.0	5.3	
		0.5	138.0	5.3	
		0.5	134.0	5.0	Hypertonie, generalisierte Arteriosklerose

Nur bei 2 Patienten lag der Serum-Lithium-Wert über 0,7 mÄqu/l, nämlich bei 1,4 und 1,9 mÄqu/l. Bei diesen Fällen fand sich auch ein niedriger Serum-Natrium-Spiegel mit Werten von 119,0 mÄqu/l und 132 mÄqu/l.

TALBOTT nimmt an, daß viele der individuellen Symptome, die der Lithiumvergiftung zugesprochen werden, ganz unabhängig von der Lithiumeinnahme auftreten können. Er stützt sich dabei auf Untersuchungen von SOLOFF und ZATUCHNI (1949) über die Symptome, die bei einer niedrigen Natriumzufuhr, unabhängig von irgendeinem Kochsalz-ersatz auftraten. Dazu gehören Schwäche, Müdigkeit, Anorexie, Nausea, Emesis, Verwirrtheit, Zunahme der Pulsgeschwindigkeit, Blutdruckabfall, Schock und Coma.

cc) Tierversuche (Ratten)

TALBOTT (1950) führte auch Versuche an Ratten durch. Sie erhielten 8 Wochen lang an 5 Wochentagen 50 mg LiCl/kg Körpergewicht. Diese Lithiummenge entsprach einer Tagesdosis von 3,7 g für einen 70 kg schweren Menschen.

Toxische Symptome traten nicht auf. Nach Abschluß der Versuche wurden Autopsien vorgenommen und die Organe mikroskopisch untersucht. Es fanden sich mit Ausnahme von einigen Fällen von Pneumonien keine besonderen histologischen Veränderungen.

Interessant sind in diesem Zusammenhang Versuche von MASSON (1949) an Ratten:

10 Tiere, die eine kochsalzarme Diät und 50 mg LiCl-Lösung erhielten, wurden appetitlos und bekamen Haarausfall. Nach 4 Tagen waren alle außer einem Tier gestorben. Vor dem Tod traten Verwirrtheit und diffuser Muskelzittern auf.

Weitere 10 Tiere, die zusätzlich zur LiCl-Lösung 100 mg NaCl erhalten hatten, blieben in gutem Zustand.

dd) Kasuistik

1913 nahm CLEAVELAND während einer Untersuchung über Harnsäure Lithium-Chlorid zu sich um die toxischen Symptome an sich selbst zu beobachten. Innerhalb von 28 Stunden nahm er insgesamt 8 g LiCl ein, 2 g nach jeder Mahlzeit. 3 bis 4 Stunden nach der ersten Dosis bemerkte er leichten Schwindel. Nach der dritten Dosis traten starke Sehstörungen auf, so daß er nur noch fettgedruckte Zeitungsüberschriften lesen konnte. Er bekam Ohrenklingen, allgemeine Schwäche, Tremor und Schwindel. Das Schwindelgefühl steigerte sich nach der 4. Dosis so, daß er glaubte das Zimmer drehe sich. Schlaf zu finden war fast unmöglich.

Am nächsten Morgen waren Schwäche und Tremor so ausgeprägt, daß er sich ins Bett legen mußte. Die Symptome an Augen und Ohren dauerten 1 1/2 Tage, Schwäche, Schwindel und Tremor hielten noch 5 Tage an. Gastrointestinale Symptome traten nie auf - keine Schmerzen im Abdomen und keine Diarrhoe -, der Appetit war die ganze Zeit über sehr gut.

7 Monate später wurde das Experiment wiederholt um zu zeigen, daß alle Erscheinungen ausschließlich von der Wirkung des Lithiums herrührten. Nur 2 Einnahmen zu 2 g waren nötig um Schwindel, Ohrenklingen und Sehstörungen auszulösen.

Die nun folgenden Vergiftungsfälle traten unter der Wirkung des Präparates westsal^(R) auf, das als Kochsalzersatz verwendet wurde.

<u>Zusammensetzung:</u>	Lithiumchlorid	25	%
	Citronensäure	0,2	%
	Kaliumjodid	0,01	%

HANLON (1949) beschreibt 4 Vergiftungen unter LiCl
Einnahme:

Fall 1:

Ein 58jähriger Mann litt an Arteriosklerose, Lungenemphysem und Fibrose. Der klinische Befund ergab Herzvergrößerung, Lebervergrößerung und periphere Ödeme. Abnorme neurologische Zeichen wurden nicht gefunden. Der venöse Blutdruck betrug 180 mm Salzlösung, Blutharnstoffstickstoff 53 mg/100 ml, Gesamtserumprotein 6,9 g/100 ml. Er bekam Bettruhe, salzarme Kost und Metallurid (mercuhydrin) 2 ml i.m. tägl. verordnet.

Am 51. Tag seines Klinikaufenthaltes wurde dem Patienten westsal^(R) gegeben mit der Anweisung sein Essen damit zu würzen. Innerhalb von 3 Tagen hatte er ungefähr 13 g zu sich genommen. Am Morgen des dritten Tages nach Beginn der Li-Aufnahme klagte er über allgemeine Schwäche. Diese steigerte sich bis zum nächsten Morgen so, daß er sein Eßbesteck nicht mehr halten konnte. Er gab an, daß sein Kopf "wirble", und wies einen ausgeprägten Tremor beim Handausstrecken auf. Er schien abgemagert und hatte Brechreiz, erbrach aber nicht. westsal^(R) wurde abgesetzt. Am nächsten Tag (5 Tage nach Beginn und 1 Tag nach Absetzung von westsal^(R)) war er äußerst lethargisch und schlief ständig, er konnte allerdings geweckt werden. Pulsschläge 78/Min., regelmäßig; RR 136/66. Ein starker Tremor trat auf und Spasmen clonischer Kontraktion der großen Muskelgruppen von Rumpf und Extremitäten wurden beobachtet. Die Sehnenreflexe waren hyperaktiv. Am EKG konnten keine Veränderungen nachgewiesen werden. Am nächsten Tag wurde er verwirrt und desorientiert. Es trat ein beständiger

nicht rhythmischer Tremor aller Extremitäten auf. Unverändert waren die tiefen Sehnenreflexe, aber das leichte Berühren irgendeines Muskels löste eine clonische Kontraktion der dazu gehörenden Muskelgruppe aus. Puls 136/min. regelmäßig; RR 156/100. Der Patient litt unter dauernden Schweißausbrüchen. Am folgenden Tag (7 Tage nach Beginn und 3 Tage nach Absetzen von westsal^(R)) wurde er comatös. Die Temperatur betrug 102°F (= 38,8°C), RR 70/50, Puls 108/min., regelmäßig. Der Tremor hatte abgenommen. Die Haut war feucht und warm.

Am folgenden Morgen verstarb der Patient. Eine Genehmigung zur Autopsie wurde verweigert.

Veränderungen in Blut und Urin während der Anwendung von Lithium im Fall 1:

Datum	Natrium	Kalium	mÄqu/l		Blut		Häma- tokrit	Bemerkungen	
			Lithium	Chlor	Co ₂ -Bindungs- vermögen	Calcium			mg/100 ml Harnstoff
17. Dez.	138	4.4	0.2	102	28.8	...	15.7	45.5	Lithium-Chlo- rid-Therapie begonnen Lithium-Chlorid abgesetzt
18. Dez.	...	...	...	...	...	...	...	...	
19. Dez.	...	...	...	...	...	...	...	...	
20. Dez.	134	4.8	3.7	108	28.4	...	17.5	45.0	Lithium-Chlorid
21. Dez.	131	4.3	4.8	110	24.9	...	17.8	44.0	Lithium-Chlorid
22. Dez.	132	4.4	3.4	109	24.3	...	15.4	46.5	Mercurophyllin, 1 ml
23. Dez.	133	4.1	2.6	112	23.2	10.8	15.2	56.0	
24. Dez.	...	...	3.0	114	19.4	...	...	56.0	
25. Dez.	Lithiumgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit 1,5 mÄqu/l								

Urin

Gesamt m³gu/24 h

Datum	Volumen (ml)	spez. Gewicht	Natrium	Kalium	Lithium	Chlor	Bemerkungen
17. Dez.	2,490	1.007	40.6	65.5	...	37.8	
18. Dez.	1,685	1.007	51.8	56.8	9.8	27.0	Lithium-Chlorid
19. Dez.	1,515	1.007	63.6	49.7	19.6	43.0	Lithium-Chlorid
20. Dez.	1,000	1.009	48.8	31.0	22.8	46.2	Lithium-Chlorid
21. Dez.	1,155	1.008	57.7	29.3	28.0	67.0	Lithium-Chlorid
22. Dez.	240	1.011	12.8	6.0	5.2	14.9	
23. Dez.	1,620+	...	...	...	...	...	
24. Dez.	Incontinent						Mercurtophyllin, 1 ml.

Die Lithium-Bestimmung wurde mit einem Perkin-Elmer
Flammenphotometer, Modell 52 A vorgenommen.

Der höchste Lithium-Wert im Blut betrug 4,8 mÄqu/l.
Einen Tag vor dem Tod des Patienten lag der Wert bei
3,0 mÄqu/l. Etwa 40 % der verabfolgten Lithium-Menge
wurde im Urin wieder ausgeschieden.

Fall 2:

Ein 60-jähriger Mann, ein chronischer Alkoholiker, wurde
wegen Anschwellung im Abdomen, peripheren Ödemen und
Dyspnoe ins Krankenhaus aufgenommen. Die Diagnose lautete
Lebercirrhose. Innerhalb von 13 Tagen nahm der Patient
insgesamt etwa 17 g LiCl zu sich. Während dieser Zeit
erschieden etwa 37 % des LiCl im Urin. In 24 Stunden
wurden Lithiummengen zwischen 0,25 und 1,26 g ausgeschie-
den. Im Plasma fanden sich keine bedeutenden Veränderungen.

Später erhielt er ungefähr 2 g NaCl, und zusätzlich 1 g
LiCl täglich. Innerhalb von 16 Tagen nahm er 43 g ein.
Während dieser Zeit klagte er über leichte Schwäche und
Müdigkeit. Er war schläfrig und schlief meist den ganzen
Tag. Diese Symptome verschwanden nach dem Absetzen von
LiCl. Während dieser 2. Periode wurden 46 % des eingenom-
menen Lithiums im Urin ausgeschieden, darin eingeschlos-
sen die meßbaren Beträge, die noch 7 Tage nach der Ab-
setzung des Präparates ausgeschieden wurden. Die höchste
Konzentration in Plasma und Ascitesflüssigkeit betrug
8 Tage nach Beginn der Lithium-Einnahme 2,2 mÄqu/l. Am
5. Tag nach Beendigung der Lithium-Behandlung fand sich
1,0 mÄqu/l im Plasma.

Weitere Veränderungen wurden nicht beobachtet.

Exakte Werte werden nicht angegeben und auch die Nachweis-
methoden werden nicht genannt.

Fall 3:

Ein 60-jähriger Mann litt an einem akuten Hinterwandinfarkt. Er erhielt vom 28.-34.Tag zwei- oder dreimal täglich 1 g LiCl in Wasser, insgesamt 16 g in 7 Tagen, um die Ausscheidung im Harn zu beobachten. Er klagte über Trockenheit im Mund, Schläfrigkeit, Nausea, Schwäche in den Händen und Sehstörungen.

Befunde unter der Lithium-Einnahme:

Verminderung des Urinvolumens; von den eingenommenen 16 g LiCl erschienen in 12 Tagen 92 % im Urin; der höchste Li-Plasma Gehalt betrug 3,3 mÄqu/l. Sonst traten keine veränderten Werte auf.

Auch bei diesem Fall werden keine Nachweismethoden angegeben.

Fall 4:

Ein 60 Jahre alter Patient mit Herzsklerose und Hypertension nahm innerhalb von 114 Tagen insgesamt 50 g LiCl ein. Seine Beschwerden waren Lethargie und unregelmäßiger Tremor der Hände. Später griff der Tremor auf alle Extremitäten über, und bei Berührung des Gesichtes, um ein Chvostek-Zeichen auszulösen, erfolgte eine Kontraktion aller Muskeln dieser Seite von Gesicht und Nacken. Im Serum fand sich ein Natrium-Spiegel von 119,5 mÄqu/l. Um den niedrigen Na-Spiegel zu heben wurde die Na-Zufuhr erhöht. Der Patient wurde erfolglos mit Calcium-Gluconat, Vitaminpräparaten und Barbituraten behandelt; erst nach Absetzen von LiCl verschwanden Tremor, Lethargie und Schwäche.

Zusammenfassung der toxischen Symptome, des Lithium-Plasma-Spiegels und der Ausscheidung in 4 Fällen.

Fall	höchste Plasma- Konzentra- tion mg/l	Gesamtmenge (g)	eingenommene Menge Tage	durchschnitt- liche Tages- menge (g)	im Urin ausge- schiedene Menge		Vergiftungssymptome
					g	%	
1	4.8	13	3	4.3	5.2	40	Schläfrigkeit, Schwäche, Tremor, Anorexie, Nau- sea, neuromuskuläre Erregbarkeit
2 1. Per.	...	17	13	1.3	6.3	37	leichte Schwäche u.
2. Per.	2.2	43	16	2.7	19.8	46	*Schläfrigkeit mäßige Schwäche u. Schläfrigkeit
3	3.3	16	7	2.3	14.7	92	Schwäche, Tremor, Schläf- rigkeit, Anorexie, Nausea, Plimmern vor den Augen
4	...	53	114	0.5	...	..	Schläfrigkeit, Tremor, Schwäche, neuromus- kuläre Erregbarkeit

Angaben über die Nachweismethoden werden nicht gemacht.

Alle Patienten zeigten Vergiftungssymptome und klagten über Schwäche und Somnolenz. Obwohl Patient 2 und 3 annähernd dieselbe Tagesdosis erhielten, waren die Vergiftungssymptome bei Patient 3 weitaus schwerer. Bei Patient 3 war der Plasma-Lithium-Spiegel höher als bei Patient 2. Dies läßt sich möglicherweise durch den hohen Lithium-Gehalt der extrazellulären Flüssigkeit (Ascites und Ödem) erklären.

Patient 1 nahm die höchste tägliche Lithiumdosis zu sich, hatte die höchste Lithium-Plasma-Konzentration und zeigte die schwersten Vergiftungszeichen.

STERN (1949) beschreibt einen Fall von schwerer Lithium-Chlorid-Vergiftung mit anschließender vollständiger Erholung:

Ein 82-jähriger Patient wurde wegen Rippenfrakturen, Harnretention und Harnblaseninfektion, Bronchopneumonie, arteriosklerotischer Herzerkrankung mit leichter Hypertrophie und mäßigem Herzversagen eingeliefert. Er wurde auf salzfreie Diät gesetzt, die aus etwa 1 g NaCl täglich und aus westsal^(R) bestand. Vom 12.-17. Januar hatte er ungefähr 1/2 Flasche westsal^(R) - oder ungefähr 1 1/4 Unzen = 35,42 g zu sich genommen. Bis zum 18.1. ging es dem Patienten relativ gut. Allerdings war er niedergeschlagen, physisch schwach und schläfrig. Die Herztöne waren gut, betrug aber ständig 40-42 Schläge pro Minute. Am 19.1., 2 Tage nach Absetzen von westsal^(R), war er weiterhin schläfrig und erbrach sein Frühstück. Seine Zunge hatte sich fleischig rot verfärbt.

Blutuntersuchung: 13,9 g Hb/100 ml; Erythrozyten: 4.950.000; 16.600 Leucozyten mit 81,5 % polymorphkernigen Zellen; 14 % Lymphozyten; 2,5 % Monozyten; 0,5 % Myelozyten; 1% Meta-myelozyten. Die Erythrozyten blieben normal in Größe und Umfang; die Neutrophilen zeigten leichttoxische Granulationen.

Er weigerte sich zu schlucken und klagte über Schmerzen im Nacken die besonders beim Schlucken auftraten. Nackensteifigkeit war nicht vorhanden, und es waren keine auffälligen Veränderungen im Pharynx oder im Genick zu beobachten. Die Palpation irgendeines Punktes der rechten Seite des Abdomens verursachte Schmerzen und einen leichten Clonus der rechten abdominalen Muskeln, der etwa 5-10 sec. anhielt. Er erhielt Dextrose, NaCl-Lösung und Vitamine.

Laborbefunde: Blut- Kreatinin 2,1 mg/100 ml
Harnsäure 5,2 mg/100 ml
Calcium 9,7 mg/100 ml

Am 21.1. konnte er geweckt werden, antwortete auf Fragen, fiel aber sofort wieder zurück um weiterzuschlafen. Er weigerte sich noch immer zu schlucken. Es bestand eine starke Zunahme der physikalischen Muskel- und Hauterregbarkeit. Sogar das Streichen der Haut verursachte Zusammenzucken und sichtbare Pein. Als die Haut wegen eines Bluttests mit einer Nadel gestochen wurde, schrie er auf. Es zeigte sich ein irregulärer Clonus bei der Berührung seiner Muskeln. Er hielt seine Beine gekreuzt in scherenartiger Weise und jeder Versuch sie zu lösen verursachte einen starken Adduktionsspasmus mit großem Schmerz. Sonst war der Patient ruhig. Die Sehnenreflexe waren unverändert, höchstens etwas vermindert. Dennoch blieben beide Großzehen in Dorsoflektion. Fieber trat nicht auf. Die Palpation ergab eine Anschwellung im rechten Mittelhypochondrium und es zeigte sich eine Nachgiebigkeit unter dem Rectus.

Urinwerte: spez. Gewicht: 1.017, sauer; Aceton negativ; zahlreiche weiße Blutzellen und 0.36 g Harnchloride in 24 Stunden.

Blut-Na:313 mg; Blut-K:17 mg; Blut-Ca:9,4 mg; Phosphor: 2,8 mg/100 ml, Serum-Albumin:3,8 g; Serum-Globulin:3,0 g/100 ml.

Im EKG fanden sich keine deutlichen Veränderungen, außer der T-Zacken, die in der Brustwandableitung und in der ersten Ableitung aufrechter als vorher erschienen, wo die T-Zacken niedrig gewesen waren.

Am 24.1. fanden sich im Lumbalpunktat:

Flüssigkeit klar; Druck 120 mm; Gesamt-EW: 15 mg; Zucker: 81 mg/100 ml; Pandy neg.; Wassermann neg.; Goldkurve 0001100000.

Am 25.1. antwortete er auf Fragen, sprach aber nicht freiwillig und hatte Schwierigkeiten beim Artikulieren. Seine Beine blieben gekreuzt. Das Waschen von Skrotum und dem unteren Teil des Abdomens verursachte starke Schmerzen.

In den folgenden Tagen besserte sich sein Zustand merklich. Er schluckte, und die Resistenz im Abdomen war verschwunden. Reizbarkeit von Haut und Muskulatur klangen ebenso wie der Clonus ab.

Im vorliegenden Fall ist anzunehmen, daß eine Elektrolytstörung der Körperflüssigkeiten entweder durch eine Li-Vergiftung oder durch toxische Veränderungen von westsal^(R) auftrat.

Für die letztere Behauptung spricht die Beobachtung eines anderen Patienten, daß eine frische, ungeöffnete Flasche von westsal^(R) sich "bläulich verfärbt" hätte.

CORCORAN (1949) beschreibt 7 Vergiftungsfälle auf Grund von westsal^(R)-Einnahme. 2 Patienten starben.

Fall 1:

Die 70-jährige Patientin litt an Arteriosklerose mit schwerer arteriosklerotischer Herzerkrankung und Herzversagen. Sie wurde auf eine Diät mit ungefähr 200 mg NaCl täglich gesetzt. Am 5.8. erhielt sie etwa 30 ml westsal^(R). Am

nachsten Tag bekam sie Schwindel und Brechreiz, in den folgenden Stunden Verwirrtheit, Apathie und starken Tremor an Armen und Beinen. Die Tiefenreflexe waren hyperaktiv. Später wurde sie comatos mit spontanem grobem Tremor des Kinns, der Lippen, der Augenlider und von Arm- und Beinmuskeln. Abdominale Reflexe fehlten. Hoffmann-, Gordon- und Oppenheimer-Zeichen waren stark positiv, der Babinski-Test ergab eine Plantarflexion. Bei der Lumbalpunktion fand sich eine Flüssigkeit von normaler Zusammensetzung und von normalem Druck.

Ein Neurologe bemerkte: "Ich habe niemals eine solche muskuläre Erregbarkeit bei einer Gehirnverletzung gesehen. Strychninvergiftung, Tetanus und Tetanie müssen ins Auge gefasst werden".

Im EEG fand sich eine schwere generalisierende Dysrhythmie mit Frequenzen von 4-6/sec. und Spannungen bis zu 150 Millivolt. Auf Grund dieses Befundes vermutete ein Neurologe viele kleine cerebrale Embolien. Die Behandlung erfolgte mit Phenobarbital und Infusionen. Serum-chloridgehalt: 104 mÄqu/l; Serum-Kalium: 3 mÄqu/l; CO₂-Bindungsvermögen: 49 Vol.-%.

Durch die Behandlung trat eine Besserung im Zustand der Patientin ein, so daß sie ihre frühere Diät mit westsal^(R) fortsetzte. Wieder traten Verwirrtheit, Tremor und Apathie auf. Sie geriet ins Koma und verstarb. Eine Autopsie wurde nicht vorgenommen.

Im vorliegenden Fall war der Serum-Kalium-Wert extrem niedrig. Die Diagnose einer Lithium-Vergiftung wurde durch die nachfolgenden Fälle erhärtet.

Fall 2:

Die 66-jährige Patientin litt an Arteriosklerose, Herzsklerose, Osteoarthritis, Angstzuständen und an einer Harnwegsinfektion. Nach Erhalt von westsal^(R) (die Dosierung wird nicht genannt) traten Verwirrheitszustände auf. Sie ging unsicher, zeigte Tremor in den Armen, der ihr das Schreiben nicht ermöglichte. Der Appetit der Patientin war gut, aber sie hatte Visionen und es wird behauptet, daß sie "ihre Füße in dem Kochsalzersatz gebadet habe".

Später konnte sie nicht mehr gehen und mußte gefüttert werden. Der Blutdruck nahm laufend ab; er sank von 154/50 mm Hg auf 70/30 mm Hg ab. Sie wurde comatös und nahm nur noch Flüssigkeiten zu sich. Pathologische Reflexe wurden nicht festgestellt. Es wurde angenommen, daß sie multiple, kleine cerebrale Embolien hatte. Bis zu ihrem Tod blieb sie comatös mit Abschnitten von Cheyne-Stoke'scher Atmung und Zeichen von neuromuskulärer Übererregbarkeit. Eine Autopsie wurde nicht vorgenommen.

Fall 3:

Das Grundleiden des 47-jährigen Patienten war eine essentielle Hypertonie. Er erhielt westsal^(R) und wurde auf eine kochsalzarme Diät gesetzt um die Wirkung des Präparates bei einer niedrigen Natriumzufuhr zu kontrollieren. Seine Beschwerden während einer monatlichen Einnahme von 2 Flaschen westsal^(R) zu 2 1/4 Unzen = 63,76 g waren: Schlaflosigkeit wegen Muskelzuckungen und Nervosität, ein ausgedehnter Tremor an Armen und Beinen und Mutlosigkeit. Nach Absetzen von westsal^(R) war er beschwerdefrei.

Bei den übrigen Patienten waren die Hauptsymptome während der westsal^(R)-Einnahme: Sehstörungen, Tremor an Armen und Beinen, Verwirrtheit, gesteigerte Tiefenreflexe, Schwäche und Müdigkeit.

Die toxischen Symptome unter westsal^(R)-Einnahme reichten von Muskelzuckungen, Sehstörungen, Tremor und Coma bis zum Tod. Alle diese Vergiftungszeichen traten bei einer niedrigen Natriumzufuhr auf. Es ist daher anzunehmen, daß eine Natriumeinschränkung die Möglichkeit einer toxischen Wirkung von Lithium steigert. Ursache ist wohl im Ersatz der Natriumionen durch Lithiumionen zu suchen.

GREENFIELD (1950) gibt die genaue Beschreibung von 2 Intoxikationen durch Lithium-Chlorid.

Fall 1:

Einem 56-jährigen Mann wurde auf Grund einer Hypertension eine kochsalzarme Diät verordnet und als Salzersatz westsal^(R) verabreicht. Insgesamt nahm er 7 Wochen lang 1 Flasche westsal^(R) wöchentlich zu sich. Eine Flasche westsal^(R) enthält 2,3 Unzen LiCl (1 Unze = 38,24 g). Die tägliche Einnahme betrug 2,5 g LiCl. Gegen Ende der 6. Woche klagte er über ein Gefühl des "Angeschwollenseins" im Abdomen. Sein Gang war unsicher, da der Patient aber das Präparat absetzte, verschwanden diese Symptome.

Nach einer Pause von 1 Monat nahm er wieder westsal^(R) ein und verbrauchte 2 1/2 Monate lang täglich 5 g LiCl. Innerhalb eines Monats klagte er über Nervosität, Tremor, Appetitverlust, Gewichtsabnahme, Nausea, Sehstörungen, Gasansammlungen im Abdomen und Obstipation. Er schien ataktisch. Da seine Schwäche muskulär bedingt war, hatte er große Schwierigkeiten beim Treppensteigen. Sein Erinnerungsvermögen war beeinträchtigt, er erschien schläfrig und konnte unabhängig von der Tageszeit schlafen. Am Ende der 10. Woche wurde er zunehmend ruheloser. Er weigerte sich im Bett zu bleiben und wanderte ziellos in seinem Zimmer auf und ab. Da er Zeichen eines Deliriums entwickelte, und trotz Narkotikagaben nicht unter Kontrolle gehalten werden konnte, mußte er in einem Krankenhaus aufgenommen werden.

Dort konnte seine Ruhelosigkeit nur mit mechanischen Hilfsmitteln gedämpft werden. Im Vordergrund seines Verhaltens standen dauernde, sinnlose Bewegungen der Extremitäten. Pathologische Reflexe wurden nicht gefunden, die tiefen Sehnenreflexe waren vermindert.

Laborbefunde: Hämoglobin: 13,6 g; Erys: 4.390.000;
Leucos: 24.500 mit 90% polymorphkernigen Leukozyten und deutlicher Linksverschiebung;

Das spezifische Gewicht des Urins war normal; er ergab keine Reduktion mit Fehlingscher Lösung; Albumin war vorhanden; im Sediment fanden sich Eiterzellen; der Blutharnstoffstickstoff betrug 75 mg%; das Lumbalpunktat war normal.

Nach zwei, im Delirium verbrachten Tagen, fiel der Patient ins Koma, das 1 Woche anhielt. Er reagierte nur noch auf Schmerzreize. Dann entwickelte sich eine Atmung vom Cheyne-Stoke Typ; in der Lunge fanden sich Bezirke von bronchopneumonischen Verdichtungen; die Leukozytenzahl betrug 32.000 und die Temperatur schwankte zwischen 101 und 103°F (= 38,8°C und 39,4°C).

Eine Besserung trat am 9. Tag ein. Der Patient sprach mit seinen Angehörigen und war fieberfrei. Der Blutharnstoffstickstoff betrug 34 mg%; die Leukozytenzahl war 16.000. Der Lithiumgehalt im Urin war für eine exakte Bestimmung zu gering. Der Blut-Lithium-Spiegel betrug 0,2 mg%; der Blut-Natrium-Gehalt 328 mg%. Angaben über die Bestimmungsmethoden werden leider nicht gemacht.

Fall 2:

Eine 27-jährige Patientin, die an Hypertension litt, nahm während einer kochsalzarmen Diät wöchentlich eine Flasche mit westsal^(R) über einen Zeitraum von 5 Wochen hin zu sich. Die tägliche Einnahme betrug 2,5 g LiCl.

Kopfschmerzen und Beschwerden in den unteren Extremitäten traten am Ende der 2. Woche auf. Der Gang der Patientin war schwankend und sie bemerkte ein, von der Nahrung unabhängiges, Völlegefühl. Nach 4 Wochen kam es zu Inappetenz und generalisierter Schwäche. Es entwickelten sich Nausea, Gedächtnisschwund, Sehstörungen, starke Ruhelosigkeit, Erregtheit und Schlaflosigkeit. Ein Neurologe vermutete cerebrale Thrombosen. Westsal^(R) wurde der Patientin verboten. Ihr Zustand besserte sich allmählich und nach 3 Wochen hatte sie sich völlig erholt. Leider wurden keine Lithium Bestimmungen durchgeführt.

b) Lithium Fluorid

Lithium Fluorid findet immer mehr Verwendung als thermoluminescentes Dosimeter. Da einige Fluoride stark toxische Eigenschaften haben (SAX, 1963) unternahm DETTMER (1967) Versuche an Ratten, um die Gefährlichkeit von LiF zu prüfen. Dem Trinkwasser wurde Li TLD Pulver (0,27 g LiF/100 ml kaltem Wasser) beigemischt.

Sämtliche Versuchstiere verendeten. Bei der Autopsie hatten die Lungen dieser Tiere eine besondere orangefarbene Farbe. Die Milzen schienen vergrößert.

Dies war der Anlaß zu einer Untersuchung in größerem Rahmen: Drei Gruppen von Albinoratten wurden folgenden Experimenten unterzogen:

- 1) das Trinkwasser enthielt LiF TLD Pulver
- 2) 30 mg LiF TLD Pulver wurde in die Peritonealhöhle eingebracht
- 3) 10 mg LiF TLD Pulver wurde über eine Magensonde verabreicht

Im ersten Fall verloren die Tiere erheblich an Gewicht. Sie wurden lethargisch und entwickelten ausgeprägten Tremor. Bei der Autopsie waren die Mägen hypertroph und hyperämisch. Diese Befunde entsprechen den Erscheinungen bei Fluoridintoxikationen.

Die Tiere der 2. Gruppe wurden nach 4 Wochen getötet. Es ergaben sich multiple Adhäsionen von der Bauchwand bis zum Omentum und zum visceralen Peritonealüberzug. Im Bereich der Implantation fanden sich granulomatöse Verletzungen und Abszesse.

Die 3. Gruppe hatte anfangs einen Gewichtsverlust von 7% im Vergleich zu den Kontrolltieren. Nach etwa 2 1/2 Wochen erfolgte die Erholung.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß LiF mit derselben Vorsicht wie andere toxische Fluoride gehandhabt werden muß. LiF-haltige Schiffsladungen oder Speicher sollten mit Warnschildern versehen werden. Personen, die mit LiF umgehen, müssen vor der Inhalation oder dem Einbringen der Chemikalie in offene Wunden besonders gewarnt werden.

SPOOR (1968) gibt in einer neueren Arbeit an, daß eine tägliche Aufnahme von 10 mg LiF für einen Erwachsenen noch zulässig ist, und zu keinen Vergiftungserscheinungen führt; für Kinder wäre diese Menge allerdings zu hoch.

c) Lithiumhydrid

aa) Allgemeines

Lithiumhydrid, das entweder in Blöcken oder in Pulverform produziert wird, findet Verwendung als Zwischenkraftstoff bei der Wasserstoffbombe, als Brennstoffzellen für Raumfahrzeuge und als Hitzeabsorber. Die Pulverform ist weitaus gefährlicher, da nur geringe Feuchtigkeit genügt, um sie zum Brennen zu bringen. Bei Wasserzugabe kommt es zu einer heftigen Reaktion:



(PAULING, 1964). Der Wasserstoff wird unter Feuerentwicklung und Explosion frei. Das zurückbleibende LiOH wirkt außerordentlich ätzend, wenn es mit der Haut in Berührung kommt oder eingeatmet wird.

bb) Sicherheitsmaßnahmen

Personen, die mit LiH umgehen, werden angehalten Atemmasken zu tragen. Schutzkleidung, die Schutzbrillen und Gesichtsmasken einschließt, wird empfohlen, wenn große Mengen der Chemikalie vorhanden sind.

cc) Schädigende Wirkungsweise

Kleine Mengen des Staubes verursachen eine leichte Reizung der mucösen Membranen, die sich in Husten und Niesen äußert - eine erste Warnung dafür, daß die Chemikalie zu explodieren droht. Im allgemeinen klingt die Reizung nach 1 oder 2 Tagen ab. Große Mengen des Staubes, denen man sich plötzlich oder beständig aussetzt, können schwere Brandwunden im respiratorischen Trakt zur Folge haben. Das Alkali, LiOH, ist eine stark ätzende Substanz, in mancher Hinsicht ähnlich dem Natriumhydroxid. Es verletzt nicht nur die mucösen Membranen, sondern darüberhinaus

steigert auch die Hitze, die bei der Hydrolyse von LiH frei wird, die Verbrennungserscheinungen.

dd) Experimentelle Versuche zur Giftigkeit von Lithiumhydrid (Tierversuche)

Ziel der Arbeit von SPIEGL (1956) war es zu prüfen, welche Mengen von LiH, die mit der Luft eingeatmet werden, für Arbeiter unschädlich sind. Darüberhinaus sollte festgestellt werden, ob eventuell chronische Verlaufsformen bei ständigem Aufenthalt in LiH-haltiger Atmosphäre zu beobachten sind.

1. Versuchsreihe: Ratten, Mäuse, Schweine und Kaninchen atmeten an einem Tag innerhalb von 4-7 Stunden LiH in einer Konzentration von 5-55 mg LiH/m³ ein.

Ergebnisse: Alle Tiere mußten husten und niesen. Bei Konzentrationen über 10 mg LiH/m³ wurden einige Hautbezirke an den Beinen und am Fell zerstört. Es zeigten sich schwere Entzündungen und Reizungen der Augen, bei manchen Tieren wurde auch das äußere Nasenseptum zerstört. Nur wenige Tiere starben.

Die pathologischen Veränderungen: Zerstörung der Nasen und der Vorderpfoten, Konjunktivitis und oberflächliche Nekrosen des Tracheaepithels waren mehr auf die Wirkung des starken Alkalis als auf eine spezifische Wirkung des Lithiums zurückzuführen.

2. Versuchsreihe: Die Tiere inhalierten eine Woche lang 5 mg LiH/m³. Es zeigte sich ein Lungenemphysem, wahrscheinlich als Folge der Dyspnoe, des Hustens und Niesens. Da im Bronchialgebiet keine Verletzungen zu finden waren, besteht kein Grund zur Annahme, daß das Emphysem durch direkte Einwirkung der Chemikalie an den Alveolen entstanden war. Chronische Pneumonien fanden sich bei den meisten

Tieren, aber durch LiH entstandene, entzündliche oder nekrotisierende Verletzungen wurden nicht festgestellt. Bei Untersuchungen der in den folgenden Monaten getöteten Tiere gab es kein Anzeichen für eine chronische Verlaufsform der Vergiftung.

Aus den durchgeführten Versuchen läßt sich schließen: LiH in einer Konzentration von $5-55 \text{ mg/m}^3$ ist eine stark ätzende und Reizungen verursachende Substanz. Seine Wirkung beruht auf der alkalischen Reaktion des Hydrolyseprodukts und ist in keiner Weise charakteristisch für das Lithiumion selbst. Es gibt keinen Hinweis dafür, daß die Luft, die auf Werksgeländen eingeatmet wird, bei einem Gehalt von $25 \mu\text{LiH/m}^3$ toxische Reaktionen verursacht.

ee) Kasuistik

CRACOVANER (1964) bringt den ersten Bericht über einen schweren LiH-Brand. Die Explosion führte zum Tod eines Arbeiters.

Am 29.1.1962 wurde ein 29-jähriger Physiker wegen Verbrennungen der Augen, des Larynx, der Nase, des Oesophagus und der Trachea stationär aufgenommen. Er hatte sich diese Verletzungen zugezogen, als ein mit LiH gefüllter Zylinder explodierte. Zwar hatte der Patient nur eine geringe Menge des Staubes inhaliert und verschluckt, die Untersuchung ergab aber dennoch eine vollständige Erblindung sowie ausgedehnte Verbrennungen und Verletzungen beider Corneaoberflächen, die deutlich getrübt waren. Er hatte große Schwierigkeiten beim Schlucken, eine raue und heisere Stimme und expektorierte klaren Schleim und Flüssigkeit, die gelegentlich blutig gefärbt war. Es bestanden deutlich Ulcerationen der Zunge mit Membranformationen. Ähnliche Verletzungen bedeckten die Mund- und Nasenschleim-

haut, den Pharynx, Hypopharynx und Larynx. Die Epiglottis war fast vollkommen zerstört. Auf der vorderen Brustwand fanden sich einige Verbrennungen zweiten und dritten Grades. Der Patient erhielt leichte Kost, die medikamentöse Behandlung setzte sich aus Steroiden in hohen Dosen und Antibiotika zusammen.

In den folgenden Wochen entwickelte sich eine Dysphagie; der Versuch eine Magensonde einzuführen, scheiterte.

Um die Ernährung aufrecht zu erhalten wurde eine Gastrostomie durchgeführt. Zu derselben Zeit entwickelten sich Sprechschwierigkeiten und heftige Hustenanfälle mit Atemnot, die eine Tracheotomie nötig machten. Die Tracheawand war 4 oder 5 mal dicker als normal und das Lumen stark verengt. Der Patient litt unter Anfällen von Atembehinderung auf Grund von Schleimpfropfen und Exsudaten. Trotz ständiger Befeuchtung, Sauerstoffgaben und Absaugen traten die Beschwerden immer häufiger auf.

Bald entwickelte sich eine Zyanose, der Blutdruck fiel ab und es wurde sofort eine Bronchoskopie durchgeführt. Innerhalb von 10 Tagen wurde er 32 mal bronchoskopiert.

Eine Laryngoskopie zeigte, daß die Epiglottis fast völlig fehlte. Es fand sich eine ausgeprägte Stenose des Larynx. Die Trachea war entzündet, die Mucosa verdickt. Larynx und Subglottisgebiet wurden bougiert.

Eine neuerliche Bronchoskopie zeigte, daß die Stenose bis zur Carina reichte. Die Carina selbst schien normal. Die Mündung des linken Hauptbronchus war jedoch eindeutig verengt.

Während der endoskopischen Behandlung fand man, daß der Larynx zwar abgeheilt war, aber jetzt eine bilaterale Stimmbandparalyse vorlag. Die Verletzungen an Mund und Zunge waren abgeheilt, ebenso der Naseneingang unter Verengung der Nasenlöcher.

Anfang April wurden folgende endoskopische Befunde erhoben:

1) Die Stenose des Larynx hatte auf die Therapie angesprochen. Perioesophagitis und Peritracheitis mit Recurrensschädigung hatten zu einer Abduktorparalyse geführt.

2) Eine zylinderförmige Stenose der Trachea reichte bis zur Carina.

3) Es fanden sich zwei Verengungen oberhalb des Cricopharyngeus und entlang des Oesophagus. Möglicherweise bestand eine dritte Stenose in Cardianähe.

Therapeutisch wurde eine Erweiterung der Stenosen in Trachea und Oesophagus vorgeschlagen.

In der Zwischenzeit war die Keratoplastik im rechten Auge erfolgreich, aber im linken hatte sich ein Katarakt entwickelt.

Im Zustand des Patienten trat eine kurze Besserung ein; er nahm an Gewicht zu und konnte durch einen gefensterten Tracheotomietubus sprechen.

Anfang August jedoch bekam er wieder Atemnot und wurde zyanotisch. Röntgenaufnahmen ergaben eine gewundene Striktur oder einen Knoten im Oesophagus, der an die Dilatatorpassage Anschluß gefunden hatte. Der Patient wurde mit Flüssigkeit ernährt. Sein Zustand verschlechterte sich. Er klagte über Schluckbeschwerden und die Temperatur stieg auf 101°F ($=38,8^{\circ}\text{C}$) an. Trachea und linker Hauptbronchus wurden geweitet und dann ein Plastik-tubus in die Trachea eingeführt.

Am 15.11. wurde eine vertikale Spaltung der Trachea durchgeführt. Sie wurde in beide Hauptbronchien verlegt. Man setzte einen Hautlappen und Subcutangewebe der vorderen Brustwand ein. Um den Hautlappen an die richtige Stelle zu bringen mußte die Art. anonyma zeitweise unterbunden und reanastomosiert werden.

Die Tracheawand war 1,5 cm dick, die fibröse Reaktion breitete sich in beide Hauptbronchien aus, es bestanden aber noch einige Bezirke mit Granulationsgewebe in der Trachea.

Dem Patienten schien es zwei Wochen lang besser zu gehen, aber Ende November hatte er plötzlich einen schweren Blutsturz und starb.

Obduktionsbefund:

Anatomische Diagnose: Zustand nach beiderseitigen Kornealtransplantaten; Tracheostomie und Tracheotomie; Sternotomie, Duodenostomie; Thorakotomie wegen Verbrennungen durch LiH; Verengungen von Trachea und Oesophagus. Obliterierte Pleuraadhäsionen rechts. Subdiaphragmatischer Abszeß rechts. Fibröse Pericarditis. Riß der genähten, nekrotisierenden Art. anonyma. Pulmonale Aspiration von Blut.

Todesursache:

Asphyxie nach Aspiration von Blut der nekrotisierenden Art. anonyma, infolge operativer Beseitigung einer Stenose an der Trachea, die sich durch die Einatmung von LiH gebildet hatte.

d) Lithium-Carbonat (Krebsbekämpfung)

Auf Grund der wachstumshemmenden Wirkung des Lithiums in embryonalen Geweben wurden Versuche zu einem antineoplastischen Effekt bei malignen Erkrankungen unternommen.

HASTRUP (1961) berichtet über Lithiumtherapie bei Krebskranken. Ein antineoplastischer Effekt konnte zwar nicht nachgewiesen werden, es traten aber die für eine Lithiumvergiftung typischen Symptome sowie noch nicht beobachtete Nebenwirkungen auf.

Fall 1:

Eine 25-jährige Patientin litt seit 3 Jahren an einem morbus Hodgkin. Bei der Klinikaufnahme hatte sie hohes Fieber, starken Juckreiz und eine deutliche Splenomegalie. 3 Tage lang erhielt sie 4 mal täglich 300 mg Li_2CO_3 . Am 4. Tag traten Schwäche und Tremor an den Gliedmaßen auf. Die Serum-Lithiumkonzentration betrug 2,47 mÄqu/l. Die tägliche Lithiumdosis wurde auf 600 mg reduziert; 24 Stunden später erhielt sie nur noch 300 mg Li_2CO_3 . Dennoch entwickelten sich Verwirrtheit, starker Tremor und Schläfrigkeit, die allmählich ins Koma umschlug. Die Lithiumkonzentration im Serum fiel auf 1,28 mÄqu/l ab und erreichte später einen Wert von 1.0 mÄqu/l.

Der Zustand der Patientin besserte sich.

Bei einem Serum-Lithium-Gehalt von 0,23 mÄqu/l wurde die Behandlung mit 300 mg Li_2CO_3 täglich wieder aufgenommen. Bald traten erneut Polyurie, starkes Durstgefühl, schwerer Tremor, Muskelzuckungen und Mattigkeit auf. Lithium wurde nicht weiter verabreicht.

3 Patienten hatten während der Lithiumbehandlung Halluzinationen. Ein 34-jähriger Patient, der an einem Lymphosarkom litt, glaubte bei einem Serum-Lithiumspiegel von

von 1,5 mÄqu/l, daß eine Person von einem Stuhl neben seinem Bett aufgestanden und durchs Zimmer gewandert sei, obwohl dies nicht den Tatsachen entsprach, wie sich später herausstellte.

2 andere Patienten, 44- und 61-jährig, die an einer Myelomatose erkrankt waren, glaubten mit Personen gesprochen zu haben, die nachts in ihrem Zimmer erschienen waren. Einer der Patienten schickte die "Besucher" zurück und verschloß die Tür hinter ihnen. Zwischen diesen Erscheinungen und Traumvorstellungen ist schwer zu unterscheiden, ähnliche Halluzinationen wurden noch nie beobachtet.

Dennoch traten sie hier während der Lithiumtherapie auf und verschwanden mit dem Absetzen des Medikamentes.

Bei einer psychologischen Untersuchung wurde angenommen, daß diese Erscheinungen hypnotischen Ursprungs seien. Es ist möglich, daß das Lithium ein auslösender Faktor bei der Entwicklung der Halluzinationen war.

Interessant in diesem Zusammenhang ist die Mitteilung von BLEULER (1959), der echte Halluzinationen während einer Lithiumtherapie feststellte: "Die Patientin halluziniert lebhaft Mücken, optisch und mit dem Hautsinn".

HASTRUP bemerkt noch, daß die Nebenwirkungen teilweise der schlechten körperlichen Verfassung der Patienten zuzuschreiben sind und daß Patienten mit malignen Erkrankungen die gewöhnliche Initialdosis von 1800 mg Li_2CO_3 nicht tolerieren können.

4) Schädigungen durch Irradiation (experimentelle Krebserzeugung an Schweinen)

Das Schwein wurde gewählt, weil dessen Haut der menschlichen histologisch am nächsten steht. Die Reaktion auf die Bestrahlung mit B 10 (n, α) Li 7 wurde charakterisiert durch atrophische, epidermal- und dermal-nekrotische Bezirke. Bei einem Tier fand sich ein sehr kleines Carcinom am Ohr. Ein anderes Schwein hatte ein tiefes Ulcus mit einem granulationsgewebigen Boden, der vaskuläre Veränderungen, wie bizarre endothelzellige Proliferationen und ausgedehnte kapillarartige Bildungen zeigte (LIPPINSCOTT, 1959).

VII. Diskussion und Zusammenfassung

Zu Beginn der Arbeit wird nach einem historischen Überblick über das natürliche Vorkommen und die Eigenschaften des Lithiumions berichtet.

Anschliessend wird auf morphogenetische, elektro-physiologische und metabolische Einflüsse unter besonderer Berücksichtigung des gleichen oder abweichenden Verhaltens in Bezug auf die übrigen Alkalimetalle, vor allem Natrium, eingegangen.

Sodann werden Funktionen und Vorkommen des Lithiums im gesunden, menschlichen Organismus dargestellt. Da sich in der Literatur nur wenige Angaben über den normalen Lithium-Gehalt der Organe und Körperflüssigkeiten finden, und die angeführten Werte zudem aus früheren Jahren stammen, können sie nicht als aussagekräftig gewertet werden.

BERTRAND (1951) untersuchte den Lithium-Gehalt des menschlichen Serums und fand einen Durchschnittswert von 27 μ Li/l Serum.

KEILHOLZ (1921) gibt für den Lithium-Gehalt des menschlichen Urins einen Wert von 0,016 mg Li/kg an. Die in seiner Arbeit weiter angeführten Organwerte für Lithium können auf Grund der fehlenden Vergleichswerte nicht in Betracht gezogen werden.

Ausführlich wurde in einem weiteren Kapitel auf die therapeutische Wirkung des Lithiums bei manisch-depressiven Psychosen eingegangen, und die Nebenwirkungen, die unter einer Lithium-Therapie auftreten können, beschrieben.

Versuche, Lithium bei anderen Erkrankungen therapeutisch einzusetzen, haben bis jetzt noch keine überzeugenden Erfolge erbracht.

Auf dem Gebiet der Psychiatrie hat Lithium gerade in den letzten Jahren sehr an Bedeutung gewonnen, denn trotz gelegentlicher Mißerfolge scheint sich Lithium zur Therapie der manischen Phase manisch-depressiver Psychosen zum Mittel der Wahl zu entwickeln. Die therapeutische Dosis wird mit $1800 \text{ mg Li}_2\text{CO}_3/\text{d}$ angegeben.

Andererseits liegt in der immer häufiger werdenden Anwendung der Lithium-Salze in der Psychiatrie eine große Gefahr für eine auf iatrogenem Wege entstehende Lithium-Intoxikation.

Die angeführten Vergiftungsfälle enthalten jedoch trotz ausführlicher Schilderung des klinischen Zustandsbildes kaum Angaben über den Lithium-Gehalt der Organe. SCHOU (1967) nennt als einziger Werte für den Lithium-Gehalt von Gewebsschnitten; diese Ergebnisse können allerdings für forensisch-toxikologische Zwecke kaum in Betracht gezogen werden.

Beim gegenwärtigen Untersuchungsstand ist somit die Diagnose einer beginnenden oder ausgeprägten Lithium-Vergiftung nur an Hand des Serum-Lithium-Wertes zu stellen. Wegen der individuellen Schwankungen der Toleranzgrenze gegenüber Lithium kann allerdings kein absoluter Wert angegeben werden, bei dem mit gefährlichen Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Ein Serum-Lithium-Wert von $0,6 - 1,5 \text{ mÄqu Li/l}$ scheint nur leichte Vergiftungserscheinungen zu verursachen. Dieser Wert entspricht auch dem Serum-Lithium-Spiegel bei dem ein maximaler therapeutischer Erfolg erzielt werden kann.

Die Gefahr einer schweren Lithium-Intoxikation liegt bei einem Serum-Lithium-Wert von etwa 3 mÄqu Li/l; der Lethalwert wird mit 5-6 mÄqu Li/l angegeben.

Außer auf die sorgfältige Kontrolle des Serum-Lithium-Wertes stützt sich die Diagnose einer Lithium-Intoxikation noch auf die Überwachung des klinischen Zustandes der Patienten, auf regelmäßige Untersuchungen des Elektrolythaushalts und auf die Beobachtung von EEG- und EKG-Befunden.

Die charakteristische Symptomatik der verschiedenen Stufen einer Lithiumvergiftung bei den entsprechenden Serum-Lithium-Werten soll an Hand einer Tabelle nochmals dargestellt werden:

	<u>leichte</u> <u>Intoxikation</u>	<u>schwere</u> <u>Intoxikation</u>	<u>Vollbild der</u> <u>Lithiumvergiftung</u>
<u>verabreichte</u> <u>Lithiumdosis</u>	25 mÄqu/d	50 mÄqu/d	sehr hohe Lithiumdosen
<u>Lithiumkonz.</u> <u>im Serum</u>	0,5-2 mÄqu/l	2 mÄqu/l	3-4 mÄqu/l
<u>Vergiftungs-</u> <u>zeichen Magen-</u> <u>Darmtrakt</u>	Übelkeit Erbrechen Diarrhoe	Erbrechen Diarrhoe	Erbrechen Diarrhoe
<u>ZNS</u>	Leichter Fingertremor	Ataxie, starker Tremor, Dysarthrie, Schwindel	Hyperreflexie, Nystagmus, epileptische Anfälle, Somnolenz, Verwirrtheit, Koma
<u>Niere</u>	- - -	Polyurie, starker Durst	Oligurie, Anurie
<u>Herz und</u> <u>Kreislauf-</u> <u>system</u>	Abflachung des EKG, Umkehr der T-Zacke in der 1. und 2. Ableitung	- - -	Herzstillstand

In einem weiteren Kapitel wird auf Vergiftungen mit Lithium-Chlorid als Kochsalzersatz eingegangen. Als Ursache für die therapeutisch bedingten Intoxikationen mit teilweise tödlichem Verlauf ist der gleichzeitige Kochsalzentzug bei zu hohen Lithiummengen zu suchen. Nachdem Lithium-Chlorid als Kochsalzersatz aus dem Handel gezogen wurde, entfällt diese Vergiftungsmöglichkeit. Die eingehend geschilderten Krankheitsverläufe dienen dazu die charakteristische Symptomatik der Lithium-Vergiftung zu veranschaulichen.

Gesondert wird auf die schweren Schäden eingegangen, die bei der Explosion eines mit Lithiumhydrid gefüllten Zylinders entstanden.

Die Problematik einer Lithium-Therapie bei schwangeren, manisch-depressiven Patientinnen, wird besonders hervorgehoben, nachdem WILBANKS (1970) erstmals über Intoxikationserscheinungen bei einer Schwangeren und dem neugeborenen Kind berichtet hat. Da mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß weitere Vergiftungsfälle auftreten, sollte die Indikation für eine Lithiumtherapie während der Schwangerschaft streng überprüft werden.

Bevor eine Lithiumvergiftung durch die quantitative Bestimmung des Lithium-Gehaltes von Organen und Körperflüssigkeiten sicher nachgewiesen werden kann, bedarf es umfassender Analysen bei einer großen Anzahl von Vergiftungsfällen.

VIII. Literaturverzeichnis

1. ANDREANI, G.
Rilievi clinici ed elettroencefalografici durante
il trattamento con sali di litio in malati psi-
chiatrici
G. Psichiat. Neuropat. 86, 273 (1958)
zit. bei SCHOU, M.
2. ANDREOLI, V.M.
A sex difference in some toxic effects of lithium
carbonate
Experientia 24, 1155 (1968)
3. BAASTRUP, P.C.
Prophylactic action of lithium against recurrent
depressions and manic-depressive psychosis
Nordisk Medicin 77, 180 (1967)
4. BAASTRUP, P.C.
The use of lithium in manic-depressive psychosis
Comprehens. Psychiat. 6, 396 (1964)
5. BASS, A.D., YNTEMA, C.L., HAMMOND, W.S. and FRAZER,
M.L.
Studies on the mechanism by which sulfadiazine
affects the survival of the mammalian embryo
J. Pharmacol. 101, 362 (1951)
6. BERTRAND, D.
Sur la répartition du lithium au sang entre le
plasma et les globules
Bull. Soc. Chim. biol. 33, 827 (1951)

7. BERTRAND, D.
Le lithium dans le sang humain
Bull. Soc. Chim. biol. 33, 829 (1951)
8. BILLE, M. and PLUM, C.M.
Komplikationer ved lithiumbehandling
Ugeskr. Laeg. 117, 293 (1955)
zit. bei MOESCHLIN, S.
9. BLEULER, M.
Personal communications (1959)
zit. bei HASTRUP, J.
10. BOEMINGHAUS, H.
Zur Auflösung von Nierensteinen durch Nieren-
beckendauerspülung
Urol. Int. 18, 89 (1964)
11. BOISSIER, J.R.
Actions pharmacologiques du lithium; sa place
parmi les métaux alcalins
Act. Pharmacol. 11, 5 (1958)
12. BOISSIER, M.J.
Action du chlorure de lithium sur la pression
artérielle
Compt. rend. hebd. des scéances de l'academie
14, 2185 (1950)
13. BURGEN, S.A.
The secretion of lithium in blood
Canad. J. Biochem. Physiol. 36, 409 (1958)

14. CADE, J.E.L.
Lithium salts in the treatment of psychotic excitement
Med. J. Austr. 36, 349 (1949)
15. CALLAWAY, C.L.
Cutaneous conditions observed in patients during treatment with lithium
Amer. J. Psychiat. 124, 1124 (1968)
16. CLEVELAND, S.A.
A case of poisoning by lithium
J. Amer. Med. Ass. 60, 722 (1913)
17. COATS, D.A., TRAUTNER, E.M., and GERSHON, S.
The treatment of lithium poisoning
Aust. Ann. Med. 6, 11 (1957)
18. COHEN, A.M.
Diuretic effect of chlorpromazine in patients with congestive heart failure
Am. Heart J. 54, 907 (1957)
19. CORCORAN, A.C., TAYLOR, R.D., and PAGE, J.
Lithium poisoning from the use of salt substitutes
J. Amer. med. Ass. 139, 685 (1949)
20. CRACOVANER, A.J.
Stenosis after explosion of lithium hydride
Arch. Otolaryng. 80, 87 (1964)

21. DESGREZ, A. et MEUNIER, J.
Sur la présence du lithium et du strontium
dans les dents et dans les os humains et
sur leur états chimiques
C.R. Acad. Sci. 185, 160 (1927)

22. DETTMER, C.M.
The "inertness" of LiF?
Phys. Med. Biol. 12, 577 (1967)

23. DIAMOND, J.C.
Treatment and cure of 76 cases of hydrocele by
one twin- injection of lithium salicylate,
quinine hydrochloride and urethane
Am. J. Surg. 55, 121 (1942)

24. DREA, W.F.
Spectrum analysis of dental tissues for "trace"
elements
J. dent. Res. 15, 403 (1936)

25. ENGELHARDT, A.
Lithium als Pharmakon
Aerztl.Forsch. 6, 323 (1962)

26. FOULKS, J., MUDGE, G.H., and GILMAN, A.
Renal excretion of cation in the dog during
infusion of isotonic solutions of lithium
chloride
Amer. J. Physiol. 168, 642 (1952)

27. FOX, H.M., and RAMAGE, H.
A spectrographic analysis of animal tissues
Proc. roy. Soc. 108, 157 (1931)

28. FURLONG, F.W.

Lithium in the control of mania
Inter. J. Neuropsychiat. 3, 348 (1967)

29. GALEOTTI, G.

Über die elektromotorischen Kräfte, welche
an der Oberfläche tierischer Membranen
bei der Berührung mit verschiedenen Elek-
trolyten zustande kommen
Hoppe - Seyl. Z. 49, 542 (1904)
zit. bei SCHOU, M.

30. GAIND, R.

Acute lithium poisoning
Postgrad. Med. J. 46, 629 (1970)

31. GARROD, A.B.

Gout and rheumatic gout
Walton & Maberly, London (1859)
zit. bei SCHOU, M.

32. GERSHON, S., and YUWILER, A.

Lithiumion: a specific psychopharmacological
approach to the treatment of mania
J. Neuropsychiat. 1, 229 (1960)

33. GERSHON, S.

Lithium in mania
Clin. Pharmacol. and Therap. 11, 168 (1970)

34. GILMAN, H.

Lithium
Sci. Amer. 208, 89 (1963)

35. GIESINGER, B.

Evaluation of lithium in treatment of psychotic
excitement
Med. J. Austr. 41, 277 (1954)

36. Gonzales, R. und LAUTER, H.
Zur Therapie manisch-depressiver Psychosen
mit Lithium
Nervenarzt 39, 11 (1968)
37. GOOD, C.A.
An experimental study of lithium
Amer. J. med. Sci. 125, 273 (1903)
38. GREENFIELD, I., ZUGER, M., BLEAK, R.M., and
BAKAL, S.F.
Lithium chloride intoxication
N.Y.St.J. Med. 50, 459 (1950)
39. HANLON, L.W., ROMAINE, M., GILROY, F.J. and
DIETRICK, J.E.
Lithium chloride as a substitute for sodium in
the diet
J. Amer. med. Ass. 139, 688 (1949)
40. HARTIGAN, G.P.
The use of lithium salts in affective disorders
Brit. J. Psychiat. 109, 810 (1963)
41. HASTRUP, J.
Experiments with lithium in the chemotherapie
of cancer
Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. 56, 124 (1961)
42. HEFFTER, A.
Handbuch der experimentellen Pharmakologie
Erg. Werk 13, 10 Springer Verlag Berlin (1960)

43. HERRMANN, E.
Über das Vorkommen von Lithium im menschlichen
Organismus
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 109, 26 (1905)
44. HODGES, R.M.
Lithium carbonate
Amer. J. Psychiat. 124, 404 (1967)
45. HÜFNER, G.
Hoppe-Seylers Z. physiol.Chem. 4, 378 (1880)
zit. bei ENGELHARDT, A.
46. HUXLEY, A.F., and STÄMPFLI, R.
Effect of potassium and sodium on resting and action
potentials of single myelinated nerve fibres
J. Physiol. 112, 496 (1951)
47. KAPPLINGHAUS, R.
Lithium-Behandlung in der Psychiatrie
Med.Klin. Berl. 15, 660 (1958)
48. KEHOE, R.A., CHOLAK, J., and STROY, R.V.
A spectrochemical study of the normal ranges of
concentration of certain trace metals
J. Nutrit. 19, 579 (1940)
49. KEILHOLZ, A.
De opsporing van eenige metalen en van arsenicum
in plantaardige en menschelike organen
Pharm. Weekbl. 58, 1482 (1921)

50. KISCH, B.
Beeinflussung der Gewebsatmung durch hyper-
tonische Lösungen. Chloride einwertiger Kationen.
Biochem. Z. 271, 131 (1934)
51. VON KORFF, R.W.
The effects of alkali metal ions on the acetate
activating enzyme system
J. Biol. Chem. 203, 265 (1955)
52. KREVELEN, D.A. VAN, and VOORST, J.A. VAN
Lithium in der Behandlung einer Psychose un-
klarer Genese bei einem Jugendlichen
Z. Kinderpsychiat. 26, 148 (1959)
53. LARIVIERE, M. et HOCQUET, P.
Traitement de la bilharziose à s. haematobium
par association d'antimonio-thiomalate de
lithium et du para- aminophénoxy -1-phtalimido
-5-pentane
Bull. Soc. Path. Exot. 54, 1314 (1961)
54. LATIMER, W.M.
Alkali metals
Reference Book of Inorganic Chemistry
Macmillan New York Chapter IV, 36 (1940)
55. LAUTER, H.
Zum gegenwärtigen Stand der Lithium-Therapie
Deut. Med. Wschr. 48, 2512 (1969)
56. LINDHEIMER, J.H. and SCHAFER, D.W.
Lithium treatment for mania
Dis. Nerv. Syst. 27, 122 (1966)

57. LIPPINSCOTT, S.W., ROBERTSON, J., BOND, V.P.
and GRONKITE, E.P.
Pathologic effects of thermal neutrons and the
B 10 (n, α) Li 7 reactions on skin
Am. Arch. Path. 69, 649 (1959)
58. LITTLE, B.R.
The measurement of lithium in biologic samples
by atomic absorption spectrophotometry
Clin. Chem. 14, 1211 (1968)
59. LUNDEGARDH, H., and BERGSTRAND, H.
Spectral-analytical investigations into the
content of mineral substances in the liver
Nova. Acta. Soc. Sci. Upsal. 12, 5 (1940)
60. MAASSEN, A.
Die teratologischen Wuchsformen (Involutionen-
formen) der Bakterien und ihre Bedeutung als
diagnostisches Hilfsmittel
Arb. Kaiserl. Gesundheitsamt 21, 385 (1904)
zit. bei SCHARRER, P.
61. MAC KUSICK, V.A.
Effect of lithium on the electrocardiogram of
animals
Fed. Proc. 9, 84 (1950)
62. MAC LEOD, J., SWAN, R.C., and AITKEN, G.A. JR.
Lithium: Its effect on human spermatozoa, rat
testicular tissue and upon rats in vivo
Amer. J. Physiol. 157, 177 (1949)

63. MAGGS, R.
Treatment of manic illness with lithium carbonate
Brit. J. Psychiat. 109, 56 (1963)
64. MAYFIELD, D., and BROWN, R.G.
The clinical laboratory and electroencephalographic effects of lithium
J. Psychiat. Res. 4, 207 (1966)
65. MØLLER, K.
Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie
Benno-Schwabe Verlag Basel-Stuttgart (1958)
66. MOESCHLIN, S.
Exogenous toxic bone marrow changes
Schweiz. Med. Wschr. 92, 1623 (1962)
67. MOYER, J.H., KENT, B., KNIGHT, R., MORRIS, G. and HUGGINS, R.
Laboratory and clinical observations on chlorpromazine
(SKF-2601-A)- hemodynamic and toxicological studies
Am. J. Med. Sci. 227, 283 (1954)
68. Nachrichten aus Chemie und Technik
Nr. 14, 10, 213 (1962)
69. NASSR, D.G.
Observations on the use of lithium carbonate in psychiatry
Int. J. Neuropsychiat. 2, 160 (1966)

70. NAZ, J.F., and RULON, O.
Modification of development in the chick
with LiCl and NaCNS
Anat. Res. 96, 555 (1946)
71. OBERHARD, I.G., and SSERAFIMOW, B.N.
Zur Untersuchungsmethodik der "meningealen
Permeabilität" für Jodsalze
Z. ges. Neurol. Psychiat. 147, 505 (1933)
72. PAULING, L.
Chemie - Eine Einführung
Verlag Chemie G.m.b.H. Weinheim
5. Auflage Seite 107 (1964)
73. PLOEGSMA, W.
Treatment of psychotic excitement with
lithium-carbonate
Ned. T. Geneesk 107, 397 (1963)
74. RADOMSKI, J.L., FUYAT, H.N., NELSON, A.A.
and SMITH, P.K.
The toxic effect, excretion, and distribution of
lithium chloride
J. Pharm. Exp. Therap. 100, 429 (1950)
75. RICE, D.
The use of lithium salts in the treatment
of manic states
J. Ment. Sc. 102, 604 (1956)

76. RIMON, R. and RÄKKÖLAINEN, V.
Lithium iodide in the treatment of confusional states
Brit. J. Psychiat. 114, 109 (1968)
77. ROBERTS, E.L.
A case of chronic mania treated with lithium citrate and terminating fatally
Med. J. Aust. 2, 261 (1950)
78. SATLOFF, A.
In defence of lithium carbonate
Amer. J. Psychiat. 124, 862 (1967)
79. SAX, N.J.
Dangerous properties of industrial materials
New York: Reinhold Publishing Corp. 841 (1963)
80. SELECTA Nr. 12 vom 18.3.1968 Seite 894
81. SELECTA Nr. 13 vom 25.3.1968 Seite 931
82. SHELDON, J.R., and RAMAGE, H.
A spectrographic analysis of human tissues
Biochem. J. 25, 1608 (1931)
83. SIVADON, P. et CHANOIT, P.
L'emploi du lithium dans l'agitation psychomotrice à propos d' une expérience clinique
Ann. méd.-psychol. 113, 790 (1955)

84. SLETTEN, I., PICHARDO, J., KOROL, B., and
GERSHON, S.
The effect of chlorpromazine on lithium
excretion in psychiatric subjects
Cur. Ther. Res. 8, 441 (1966)
85. SLETTEN, I.
The premenstruell syndrome: a discussion of
its pathophysiology and treatment with
lithium ion
Comprehens. Psychiat. 7, 197 (1966)
86. SOLOFF, L.A., and ZATUCHNI, J.
Syndrome of salt depletion induced by a regimen
of sodium restriction and sodium diuresis
J.A.M.A. 139, 1136 (1949)
87. SPENCE, A.W.
Clinical Endokrinology
New York Hoeber (1953)
zit. bei SLETTEN, J.
88. SPIEGL, C.J., SCOTT, J.K., STEINHARDT, B.S.,
LEACH, L.J. and HODGE, H.C.
Acute inhalation toxicity of lithium hydride
A.M.A. Arch. Industr. Health 14, 468 (1956)
89. SPOOR, N.L.
The toxicity of lithium fluoride
Ann. Occup. Hyg. 11, 23 (1968)
90. SCHARRER, K.
Biochemie der Spurenelemente
Paul Parey Verlag Berlin (1941)

91. SCHLAGENHAUF, G. TUPIN, J., and WHITE, R.
The use of lithium carbonate in the treatment of manic psychoses
Amer. J. Psychiat. 123, 206 (1966)
92. SCHMIDT, H.J.
Prophylaktische und therapeutische Möglichkeiten durch Ammonium-, Lithium-, und Harnstoffverbindungen
Schweiz. Mschr. Zahnheilkd. 62, 439 (1952)
93. SCHOU, M.
Biology and pharmacology of the lithium ion
Pharmacol. Rev. 9, 17 (1957)
94. SCHOU, M., AMIDSEN, A., and TRAP-JENSEN, J.
Severe lithium poisoning
Report on 8 cases
Nord. Med. 77, 831 (1967)
95. SCHOU, M., AMIDSEN, A., JENSEN, S., and OLSEN, T.
Occurence of goitre during lithium treatment
Brit. Med. J. 3, 710 (1968)
96. SCHOU, M.
Lithium in psychiatric therapie. Stock-talking after 10 years
Psychopharmacologica 1, 65 (1959)
97. SCHOU, M.
Personal communications
zit. bei SATLOFF, A.

98. SCHOU, M., JUEL-NIELSEN, N., STRÖMGREN, E.,
and VOLDBY, H.
The treatment of manic psychoses by the
administration of lithium salts
J. Neurol. Psychiat. 17, 250 (1954)
99. SCHOU, M.
Therapeutic and toxic properties of lithium
Acta Psychiat. Scand. 12, 52 (1959)
100. SCHOU, M., and BAASTRUP, P.C.
Lithium treatment of manic-depressive disorder
J.A.M.A. 201, 126 (1967)
101. SCHOU, M.
"Normothymotics", mood-normalizers: are lithium
and the imipramine drugs specific for affective
disorders ?
Brit. J. Psychiat. 109, 803 (1963)
102. SCHOU, M.
Lithium studies. 2. Renal elimination
Acta pharmacol. 15, 85 (1958)
103. SCHOU, M.
Lithium als Pharmakon
Fortschr. Neurol. Psychiat. 7, 349 (1969)
104. STEMLER, B.
Resorption von Lithium im Dünndarm
Diss., Leipzig 1938, Thesis
105. STERN, P., LEKOVIC, D., PRZIC, R. und
GASPAROVIC, I.
Beitrag zur Pharmakologie des Lithiums
Arch. Int. Pharmacodyn. 133, 58 (1961)

106. STERN, R.L.
Severe lithium chloride poisoning with
complete recovery:
report of cases
J.A.M.A. 139, 710 (1949)
107. STOLT, G.
Treatment with lithium salts in manic-depressive
moods
Läkartidningen 8, 441 (1956)
108. STRÖMGREN, E., and SCHOU, M.
Lithium treatment of manic states
Postgrad. Med. J. 35, 83 (1964)
109. TALBOTT, J.H.
Use of lithium salts as a substitute for sodium
chloride
Arch. intern. Med. 85, 1 (1950)
110. THOMSEN, K.
Renal lithium excretion in man
Amer. J. Physiol. 215, 823 (1968)
111. TRAUTNER, E.M., MORRIS, R., NOACK, C.H., and
GERSHON, S.
The excretion and retention of ingested lithium
and its effect on the ionic balance of man
Med. J.Aust. 42, 280 (1955)
112. VAN DER VELDE, Ch., B.
Manic-depressive illness, diabetes mellitus,
and Li_2CO_3
Arch. Gen. Psychiat. 21, 478 (1969)

113. VERBOV, J.L., PHILLIPS, J.D., and FIFE, D.G.
A case of lithium intoxication
Postgrad. Med. J. 41, 190 (1965)
114. VOORST, J. van
Treatment of mania with lithium carbonate
Ned. T. Geneesk. 105, 323 (1961)
115. WARICK, L.H.
Lithium salts in the treatment of manic states
Dis. Nerv. Syst. 27, 527 (1966)
116. WEISS, H.
Über eine neue Behandlungsmethode des Diabetes
mellitus und verwandter Stoffwechselstörungen
Wien. Klin. Wschr. 37, 1142 (1924)
117. WHARTON, R.N., and FIEVE, R.R.
The use of lithium in the affective psychoses
Amer. J. Psychiat. 123, 706 (1966)
118. WHITE, R.B., SCHLAGENHAUF, G. and TUPIN, J.P.
The treatment of manic depressive states with
lithium carbonate
Curr. Psychiat. Ther. 6, 230 (1966)
119. WILBANKS, G.
Toxic effects of lithium carbonate in a mother
and newborn infant
J.A.M.A. 213, 865 (1970)
120. WILLIAMSON, B.
Psychiatry since lithium
Dis. Nerv. Syst. 27, 775 (1966)

121. ZERAHN, K.

Studies on active transport of lithium in the
isolated frog skin

Acta physiol. scand. 33, 347 (1955)

Herrn Prof. Dr.Dr. E. Weinig danke ich
für die Arbeitsmöglichkeit in seinem
Institut, die Förderung bei der Durchfüh-
rung der Arbeit und die Übernahme des
Koreferates.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof.Dr.Dr.
M. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die zahl-
reichen Anregungen und für die große Hilfs-
bereitschaft, die mir die Fertigstellung
dieser Arbeit ganz wesentlich erleichterten.

Lebenslauf

Am 13.10.1943 wurde ich als Tochter des Dipl.-Ing. Albert Sönning und seiner Ehefrau Ilse, geb. Krieg, in Berlin geboren.

1949 zog ich mit meinen Eltern nach Erlangen. Hier absolvierte ich zunächst die Volksschule und besuchte dann die Marie-Thereseschule. Nach der mittleren Reife wechselte ich nach Nürnberg über, und besuchte von 1961 bis zum Abitur 1964 die Labenwolf-Schule.

Im Wintersemester 1964/65 begann ich das Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Im Sommer 1965 bestand ich das Vorphysikum, im Frühjahr 1967 das Physikum an der Erlanger Universität.

Im Februar 1971 legte ich in Erlangen das medizinische Staatsexamen ab.

